

Fachinformation 0142

# Molekulare Allergiediagnostik





# Inhalte

<b>Molekulare Allergiediagnostik</b>	<b>4</b>
Klassifizierung von allergischen Reaktionen	4
<b>Krankheitsbilder der Typ I-Allergie</b>	<b>6</b>
Generalisierte Typ I-Allergie: Anaphylaxie	6
Typ I-Allergie der oberen Atemwege: Allergische Rhinokonjunktivitis	7
Typ I-Allergie der unteren Atemwege: Allergisches Asthma bronchiale	8
Typ I-Allergie der Haut: Atopische Dermatitis	10
Typ I-Allergie des Verdauungstraktes: Nahrungsmittelallergie	11
<b>Immunologische Grundlagen der Typ I-Allergie</b>	<b>12</b>
<b>Immuntherapie der Typ I-Allergie</b>	<b>15</b>
<b>Klassische Diagnostik der Typ I-Allergie: Nachweis von spezifischem IgE</b>	<b>16</b>
<b>Molekulare Allergiediagnostik: Mehrwert und Nutzen</b>	<b>19</b>
Nachweis einer Pollen-assoziierten Nahrungsmittelallergie	21
Risikoeinschätzung für Anaphylaxie	29
Nachweis einer nahrungsmittelabhängigen anstrengungsinduzierten Anaphylaxie	31
Optimierung der Allergen-Auswahl bei spezifischer Immuntherapie (SIT)	36
Labordiagnostik der Typ I-Allergie "auf einen Blick"	41
<b>Literatur</b>	<b>42</b>

# Molekulare Allergiediagnostik

Allergien sind immunologisch vermittelte Überempfindlichkeitsreaktionen gegen eigentlich harmlose Fremdstoffen aus der Umwelt (Allergene). Chronische allergische Erkrankungen führen zu erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität und zu hohen, direkten und indirekten, sozioökonomischen Kosten. Mit ca. 30 Millionen betroffenen Menschen in Deutschland kann die Allergie mit Recht als "Volkskrankheit" bezeichnet werden. Die pathologischen Symptome einer Allergie manifestieren sich vor allem an Organen oder Geweben an den Grenzflächen des Organismus mit seiner Umgebung wie z. B. an der Haut, den Atemwegen oder dem Gastrointestinaltrakt.

Die häufigste Allergieform ist die Soforttyp- oder Typ I-Allergie mit den klinischen Manifestationen allergische Rhinokonjunktivitis (Heuschnupfen), allergisches Asthma bronchiale, atopische Dermatitis und Nahrungsmittelallergie. Ein zentrales Ereignis der Immunpathogenese aller Formen der Typ I-Allergie ist die exzessive Produktion allergenspezifischer IgE-Antikörper (Sensibilisierung). Der labor diagnostische Nachweis dieser IgE-Antikörper dient der Identifikation des allergieauslösenden Allergens mit dem Ziel, durch Allergenkarrenz oder mittels Durchführung einer (allergen-)spezifischen Immuntherapie (SIT) die allergische Reaktionsbereitschaft des Organismus zu minimieren.

Die klassische IgE-Diagnostik mit Gesamtextrakten der in Frage kommenden Allergenquellen stößt allerdings bei einer Reihe wichtiger Fragestellungen an ihre Grenzen. Denn die Extrakte stellen jeweils eine Mischung vieler verschiedener Proteinkomponenten mit jeweils unterschiedlicher Potenz zur Sensibilisierung bzw. Auslösung einer allergischen Reaktion dar. Die molekulare oder Komponenten-basierte IgE-Diagnostik hingegen verwendet zum Nachweis der IgE-Reaktivität rekombinant hergestellte Einzelallergene, die jedes für sich präzise hinsichtlich ihrer physikalischen, chemischen und immunologischen Eigenschaften definiert sind. Diese Methodik kann daher deutlich mehr leisten als das herkömmliche Testverfahren zum Nachweis des spezifischen IgE mit Allergenextrakten: Sie erlaubt eine Differenzierung von IgE-Reaktionen gegen für diese Allergenquelle spezifische Komponenten, die eine primäre (genuine) Sensibilisierung nahelegen, und IgE-Reaktionen gegen Proteine, die strukturelle Ähnlichkeiten zu Proteinen anderer Allergenherkunft aufweisen und somit infolge dieser sekundären Sensibili-

sierung eine Kreuzreaktion auslösen. Diese Unterscheidung ermöglicht eine fundierte Risikoeinschätzung der klinischen Relevanz sowie der Schwere einer möglichen allergischen Reaktion. Darüber hinaus hilft die Komponenten-basierte IgE-Diagnostik dem Therapeuten im Rahmen der SIT bei der Erkennung von Mono- und Polysensibilisierungen sowie der gezielten Auswahl der Allergenkomponenten, die den maximalen Behandlungserfolg versprechen.

## Klassifizierung von allergischen Reaktionen

Nach heutigem wissenschaftlichen Verständnis werden zum allergischen Formenkreis pathologisch überschießende Reaktionen des adaptiven (erworbenen) Immunsystems gezählt, die spezifisch gegen aus der Umwelt stammende Substanzen gerichtet sind. Diese allergieauslösenden Fremdstoffe, die im Allgemeinen für den Organismus ungefährlich sind, werden als **Allergene** bezeichnet. Klassischerweise werden einer Einteilung der britischen Mediziner Robert Coombs und Philip Gell zufolge im Wesentlichen vier Typen von Allergien unterschieden (siehe Tab. 1). Diese basieren auf diversen immunologischen Mechanismen, die zu einer Schädigung des Organismus führen.<sup>1</sup>

	Typ I	Typ II	Typ III	Typ IV
Immunpathologie	IgE-Antikörper	Immunkomplexe (IgG-/IgM-Antikörper)	Immunkomplexe (IgG-/IgM-Antikörper)	T-Lymphozyten
Dauer bis zum Auftreten der Symptome	wenige Minuten	mehrere Stunden	mehrere Stunden	ein bis drei Tage
Krankheitsbilder (Beispiele)	Konjunktivitis, Rhinitis, allergisches Asthma, atopische Dermatitis, Urtikaria, Anaphylaxie, Nahrungsmittelallergie	Transfusionsreaktion, hämolytische Anämie, Immuneutropenien	exogen allergische Alveolitis (z. B. Vogelhalterlunge) oder Vaskulitis, Arthus-Reaktion, Serum-Krankheit	Kontaktallergie, Tuberkulin-Reaktion, Arzneimittel-Exanthem
Allergene	Aeroallergene (Pollen, Tierhaare, Kot der Hausstaubmilbe, Schimmelpilze), Nahrungsmittel, Insektengifte	endogene Proteine (zell- oder matrix-assoziiert), Medikamente (z. B. Penicillin)	Aeroallergene (Schimmelpilze, Vogelfedern), Fremdprotein (Antiserum), endogene Proteine (löslich)	Haptene (Metalle, Kunststoffe, Chemikalien, Duftstoffe, Arzneimittel)

Tab. 1: Einteilung der allergischen Reaktionen nach Coombs und Gell

Die am weitesten verbreitete Form der Allergie ist die **Typ I- oder atopische Allergie**. Diese wird wegen des raschen Auftretens der Symptome (innerhalb von Minuten bzw. der ersten Stunde nach Allergenkontakt) auch als "Überempfindlichkeit vom Soforttyp" bezeichnet. Das zentrale Ereignis in der Pathogenese allergischer Erkrankungen vom Soforttyp ist die Produktion exzessiver Mengen spezifischer Antikörper der

Immunglobulinklasse E (IgE) nach einer Konfrontation des Organismus mit dem Allergen. Viele Typ I-Allergiker können nicht nur unter einer Allergie leiden, sondern auch gleichzeitig oder im Laufe ihres Lebens an mehreren atopischen Erkrankungen. Dies wird in der Literatur als „Etagenwechsel“ oder „atopischer Marsch“ beschrieben.<sup>2</sup>

**Atopie** ist ein Oberbegriff für die genetisch vererbte Veranlagung zu Erkrankungen, die mit der Produktion spezifischer IgE-Antikörper nach Exposition mit niedrigen Allergenmengen einhergehen. Hat ein Elternteil oder beide bereits eine atopische Erkrankung, so steigt auch das Risiko des Kindes, eine dieser Krankheiten zu bekommen (siehe Abb. 1). Ein erhöhter **Gesamt-IgE-Spiegel** ist häufig als Hinweis auf einen atopischen Status der betreffenden Person zu werten und bedeutet demzufolge ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Typ I-Allergien.

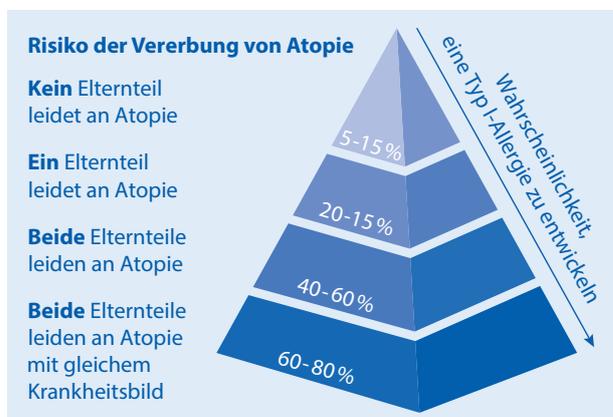


Abb. 1: Risikopyramide der Vererbung von Atopie

# Krankheitsbilder der Typ I-Allergie

Typ I-Allergien können in jedem Alter auftreten. Einige davon wie das atopische Ekzem und das Asthma bronchiale beginnen bevorzugt im Kindesalter. Typ I-Allergien können zudem unterschiedlich schwer verlaufen. Die Bandbreite der Symptome reicht von einem milden Schnupfen oder dem oralen Allergiesyndrom bis hin zu schweren und lebensbedrohlichen Reaktionen wie Asthma bronchiale. Auch eine Anaphylaxie durch Insektengifte, Latex oder Nahrungsmittel ist möglich. In Abhängigkeit vom Organ, das vom Kontakt mit dem Allergen betroffen ist, ergibt sich ein breit gefächertes Bild klinischer Manifestationen einer Soforttyp-Allergie.

## Generalisierte Typ I-Allergie: Anaphylaxie

Die Anaphylaxie ist die gravierendste Form der allergischen Soforttypreaktionen.<sup>3</sup> Als systemische Reaktion nach der Konfrontation mit dem relevanten Allergen kann sie mehrere Organe mit unterschiedlichem Schweregrad betreffen (siehe Abb. 2). Die Reaktion kann sich zu einem anaphylaktischen Schock entwickeln, welcher sogar zum Tod führen kann. Das Risiko ist bei Nahrungsmittelallergien (bei Kindern) und bei Allergien gegen Insekten und Medikamente (bei Erwachsenen) besonders hoch.<sup>4</sup>

Wie jede Soforttyp-Allergie wird auch die Anaphylaxie durch eine umfangreiche, allergenvermittelte Aktivierung von Mastzellen in der Haut und den Schleimhäuten, aber auch von basophilen Granulozyten im Blut, und die sich anschließende systemische Freisetzung von Entzündungsmediatoren wie Histamin ausgelöst. Die Leitsymptome der Anaphylaxie sind dabei:

- **Haut und/oder hautnahe Schleimhäute:**  
Juckreiz, Quaddeln, flächenhafte Rötung (Flush), Schwellungen vor allem im Gesichtsbereich (Angio- bzw. Quincke-Ödem)
- **Magen-Darm-Trakt:**  
Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen und Durchfall
- **Atemwege:**  
Schnupfen, Heiserkeit, Husten, Atemnot, Obstruktion, Atemstillstand
- **Herz-Kreislauf-System:**  
Pulsbeschleunigung (Tachykardie), Blutdruckabfall, Herzrhythmusstörungen, Kreislaufschock, Kreislaufstillstand

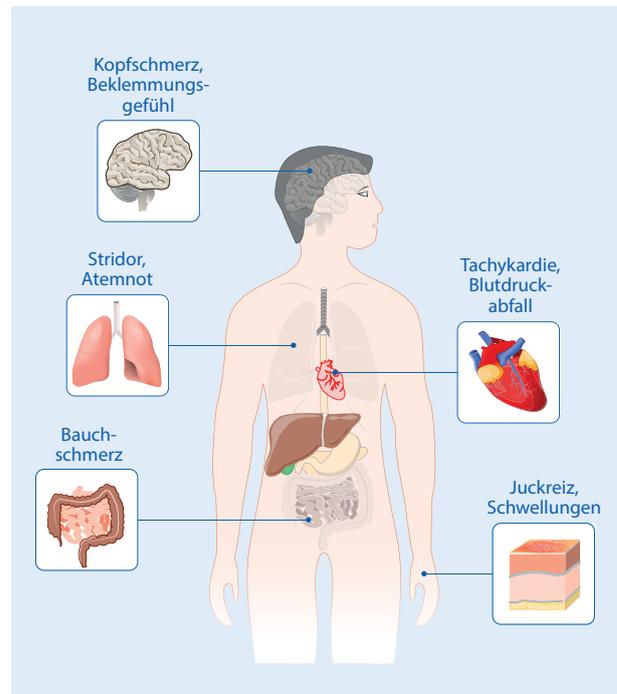


Abb. 2: Symptome der anaphylaktischen Reaktion

Bestimmte Grunderkrankungen, wie z.B. die Mastozytose, die zu einer Anhäufung von Mastzellen führt, können die Entstehung einer Anaphylaxie befördern. Zusätzlich gibt es sogenannte Augmentations- oder Summationsfaktoren, die das Auftreten einer Anaphylaxie begünstigen oder deren Schweregrad beeinflussen. So kann der Verzehr von Nahrungsmittelallergenen, die separat nur milde Symptome hervorrufen, im Zusammenspiel mit weiteren Faktoren wie körperlicher Anstrengung, Alkohol oder psychischer Belastung eine Anaphylaxie auslösen.<sup>5</sup> Eine sachgerechte Allergiediagnostik und sichere Identifizierung des Auslösers (Anamnese, Haut- und in vitro-Test und ggf. Provokationstest) sind für solche Patienten zwingend erforderlich.

## Typ I-Allergie der oberen Atemwege: Allergische Rhinokonjunktivitis

Die allergische Rhinitis wird durch eine IgE-vermittelte, entzündliche Immunantwort nach Allergenkontakt in der Nasenschleimhaut hervorgerufen.<sup>6</sup> Ausgelöst wird sie vor allem durch **inhalative Allergene (Aeroallergene)** wie Pollen, Tierepithelien, Schimmelpilze und Hausstaub. Oft kommt es gleichzeitig zu einer Bindehautentzündung als begleitende allergische Reaktion der Augen (**Rhinokonjunktivitis**) oder zu Entzündungen der Nasennebenhöhlen (**Sinusitis**). Im Sinne des atopischen Marsches kann sich im zeitlichen Fortschritt aus der Rhinitis ein Asthma bronchiale entwickeln. Bei der pollenbedingten Rhinokonjunktivitis stehen Beschwerden wie Juckreiz in der Nase, Anschwellen und Rötung der nasal-mukosa, Nasensekretbildung, oder ein mit starkem Tränenfluss assoziiertes Fremdkörpergefühl in den Augen im Vordergrund des Symptombildes. Im Hinblick auf das Allgemeinbefinden gehen häufig Symptome wie Müdigkeit, Schlafstörungen und Abgeschlagenheit mit der Rhinitis einher.

Eine allergische Rhinitis kann saisonal oder das ganze Jahr hindurch (perennial) auftreten. Die **saisonale allergische Rhinitis (Heuschnupfen)** wird hauptsächlich während der Frühlings- und Sommermonate und vereinzelt im Herbst in der Regel nach dem Kontakt mit Pollen der in dieser Jahreszeit blühenden Pflanzen (Bäume, Gräser, Kräuter) ausgelöst. Die **perenniale allergische Rhinitis** hingegen wird durch eine ganzjährige Exposition gegenüber Innenraum-Allergenen („Indoor“-Allergene) im Wohnraum oder am Arbeitsplatz (Milbenkot, Tiereschuppen, Schimmelpilzsporen, etc.) oder durch eine starke Reaktivität gegenüber verschiedenen Blütenpollen in aufeinanderfolgenden Jahreszeiten verursacht. Rein saisonale Symptomatiken sind bei der allergischen Rhinitis allerdings eher selten geworden, oft zeigen Patienten einen ganzjährigen Verlauf oder Mischformen.

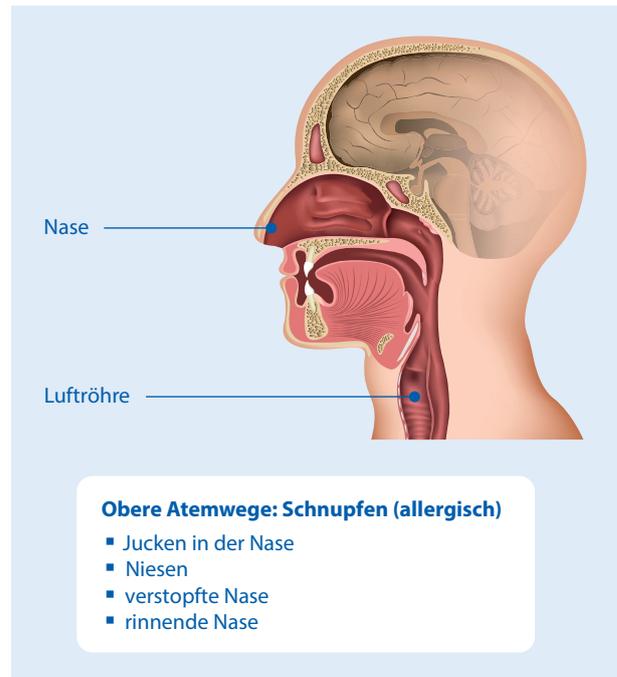


Abb. 3: Leitsymptome der allergischen Rhinitis

## Typ I-Allergie der unteren Atemwege: Allergisches Asthma bronchiale

Das Asthma bronchiale ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung der Atemwege, die durch eine anfallartige, reversible Verengung der Bronchien (Bronchialobstruktion) charakterisiert ist.<sup>7</sup> Man unterscheidet grundsätzlich zwei Arten von Asthma bronchiale: das **allergische (extrinsische) Asthma**, bei dem die Betroffenen auf die Inhalation von Allergenen reagieren, und das **nicht-allergische (intrinsische) Asthma**, das durch nicht-allergische Reize wie z.B. respiratorische Infekte oder die Einnahme bestimmter Medikamente ausgelöst wird. Häufig treten auch Mischformen auf, die meist aus einem ursprünglich allergischen Asthma im Kindesalter entstehen und sich im Erkrankungsverlauf symptomatisch eher in Richtung des nicht-allergischen Asthmas entwickeln. Allen Asthmaformen gemeinsam ist ein überempfindliches Bronchialsystem (Hyperreagibilität), das auf unspezifische Auslöser wie z. B. Schadstoffe, kalte Luft oder Zigarettenrauch reagiert. Körperliche Belastung als zusätzlichem Provokationsfaktor kann bei Konfrontation mit Aeroallergenen, aber auch mit Nahrungsmittelallergenen wie Weizen oder Soja, ein anstrengungsinduziertes Asthma auslösen.

Die nach dem Allergenkontakt erfolgte Freisetzung der allergischen Entzündungsmediatoren in der Lunge bewirken eine akute Reaktion, die klassische Trias der Pathophysiologie des Asthma bronchiale:

- Spasmus der Bronchialmuskulatur
- Schleimhautödem
- Hypersekretion eines zähen Schleims (Dyskrinie)

Der typische Verlauf des allergischen Asthma bronchiale beginnt mit den Symptomen einer einfachen Bronchitis wie trockener Reizhusten und zäher Auswurf. Der von den geschwellenen Schleimhäuten produzierte klebrige Schleim verengt die Bronchien, stört die Atmung (Atemnot) und ruft das für das Asthma bronchiale typische Atemgeräusch (Giemen) hervor. Neben der Schleimhautschwellung klagen viele Asthmatiker zudem über Probleme beim Abhusten des Schleims.

Eine schwere Form des allergischen Asthmas ist das **eosinophile Asthma**, bei dem sich eine stark erhöhte Anzahl an eosinophilen Granulozyten im Sputum (Eosinophilie > 3%) und/oder im Blut (Eosinophile > 300 Zellen/ $\mu$ l) nachweisen lassen.

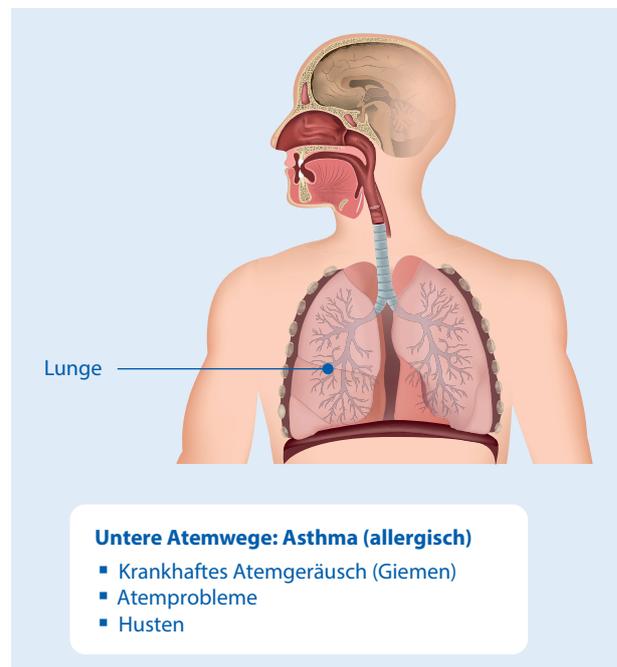


Abb. 4: Leitsymptome des allergischen Asthma bronchiale

Das allergische Asthma tritt vor allem im Kindesalter auf. Epidemiologische Studien<sup>8</sup> zeigen, dass nur drei bis fünf Prozent der Kleinkinder, die Giemen oder frühe Asthma-Symptome zeigen, die Erkrankung bis ins Erwachsenenalter behalten. Insbesondere milde und minderschwere Formen des allergischen Asthmas bei Kindern haben eine günstige Prognose für eine Rekonvaleszenz. Allerdings verschwinden in einer weiteren Gruppe, vor allem bei Jungen, die Asthmasympto-

me vorübergehend im Schul- und Jugendalter, um dann im Erwachsenenalter wieder aufzutreten (siehe Abb. 5). Die biologische Ursache hierfür ist unklar. Darüber hinaus gibt es Patienten, die erst als Erwachsene ihren ersten Asthmaanfall haben. Meist leiden diese Patienten mit „adultem Asthma“ unter besonders schweren Symptomen.

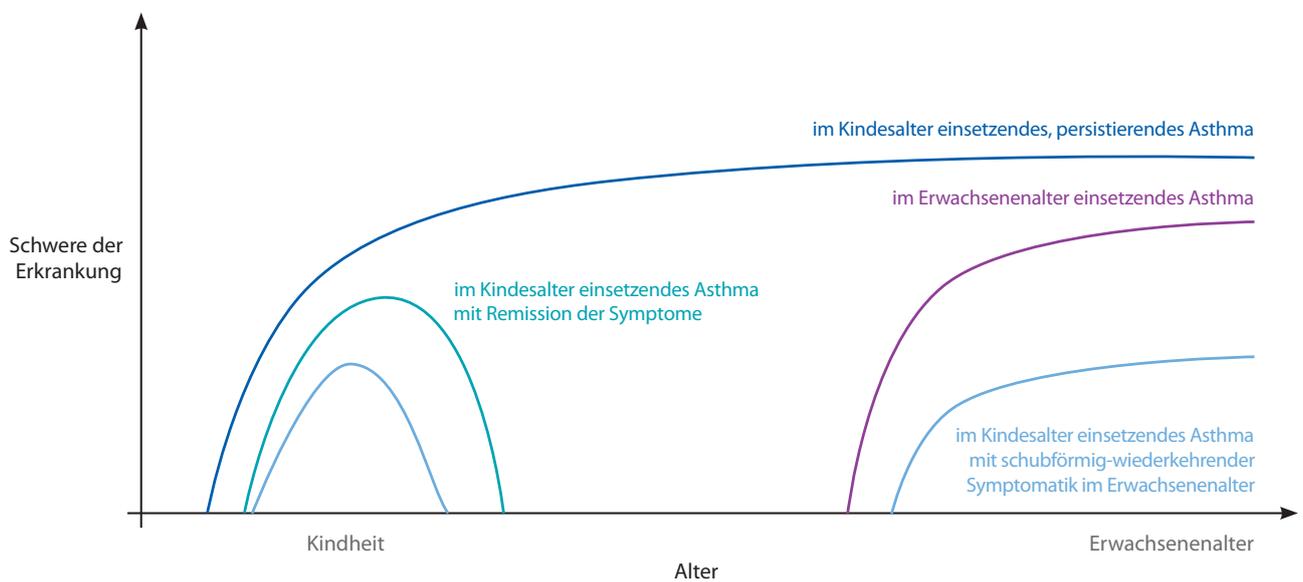


Abb. 5: Krankheitsverläufe für verschiedene Formen des allergischen Asthma bronchiale [modifiziert nach Ref. 8].



Abb. 6: Bei Säuglingen und Kleinkindern ist die atopische Dermatitis hierzulande die häufigste chronische Erkrankung.

## Typ I-Allergie der Haut: Atopische Dermatitis

Die **atopische Dermatitis**, synonym auch **atopisches Ekzem** oder **Neurodermitis**, ist die wichtigste entzündliche Erkrankung der Haut.<sup>9</sup> Die Erkrankung manifestiert sich bei etwa der Hälfte der Patienten in den ersten sechs Lebensmonaten, in 60 Prozent der Fälle im ersten Lebensjahr und in über 70 bis 85 Prozent der Fälle vor dem fünften Lebensjahr. Bis zum frühen Erwachsenenalter ist ein Großteil der erkrankten Kinder wieder symptomfrei,<sup>10</sup> zunehmend sind aber auch geriatrische Patienten von dieser chronischen Entzündung der Haut betroffen.

Das klinische Bild der atopischen Dermatitis ist je nach Schweregrad und Alter verschieden und reicht von leichten **Ekzemen mit Hautrötungen** bis hin zu schweren, teils nässenden Hautveränderungen mit Bläschen- und Krustenbildung oder Verhornungen. Bei Säuglingen findet man einen eher generalisierten Befall, bei Kleinkindern eher Ekzeme im Wangenbereich und der Streckseite der Extremitäten. Bei älteren Kindern und Erwachsenen treten die Entzündungen eher in den Beugen des Ellenbogens und der Knie auf. Allen gemeinsam ist der oft quälende Juckreiz, der den Leidensdruck der Krankheit ausmacht. Oft kommt es im Verlauf der Entzündung auch zu Infektionen der Haut mit *Staphylococcus aureus* und/oder Herpes simplex, die weitere Komplikationen darstellen.<sup>11</sup>

Bei Patienten mit Neurodermitis ist die Barrierefunktion der Haut gestört, sodass über die Epidermis vermehrt Feuchtigkeit verdunstet und die Haut austrocknet. Aus diesem Grund können reizende Substanzen und Allergene aus der Umwelt leichter in tiefere Hautschichten vordringen und dort Entzündungen als Abwehrreaktion des Immunsystems hervorrufen. Ein Großteil der Patienten mit atopischer Dermatitis (je

nach Studie 50 bis 80 Prozent) weist eine auf der Produktion von IgE-Antikörpern beruhende Sensibilisierung gegen Umweltallergene und/oder Nahrungsmittelallergene auf, die wahrscheinlich auch bei der Auslösung der Erkrankung eine Rolle spielt (extrinsische Form der Neurodermitis).

Neueste Erkenntnisse deuten darauf hin, dass ein genetisch bedingter Mangel an **Filaggrin**, ein für die strukturelle und funktionelle Integrität der Hautbarriere essentielles Strukturprotein, eine entscheidende Rolle bei der Entstehung der atopischen Dermatitis spielt.<sup>12</sup> Träger von Gen-Varianten, die kein funktionsfähiges Filaggrin-Protein hervorbringen und dadurch eine schwere Hautbarrierestörung mit erhöhter Permeabilität für Allergene, eine verminderte lokale mikrobielle Abwehr und eine Erhöhung des pH-Wertes der Haut aufweisen, besitzen ein vielfach erhöhtes Erkrankungsrisiko für Neurodermitis. Darüber hinaus prädisponieren diese Gen-Polymorphismen für Nahrungsmittelallergien und Heuschnupfen und lassen die Wahrscheinlichkeit, dass Patienten mit Neurodermitis zusätzlich an allergischem Asthma bronchiale erkranken, deutlich ansteigen.

Weitere Informationen zur Bestimmung des Filaggrin-Genotyps als genetischen Risikofaktor für Ekzeme und Allergien finden Sie in der **Fachinformation „Filaggrin-Genotyp“ (FIN0136)** unter [www.ganzimmun.de](http://www.ganzimmun.de).

## Typ I-Allergie des Verdauungstraktes: Nahrungsmittelallergie

Bei den Nahrungsmittelunverträglichkeiten unterscheidet man die klassischen durch IgE vermittelten und gegen Nahrungsmittelproteine gerichteten **Nahrungsmittelallergien (NMA)** von den meist durch Enzymdefekte hervorgerufenen Intoleranzen und den pseudoallergischen Reaktionen, bei denen Zellen des Immunsystems direkt durch stimulierende Substanzen aktiviert werden.<sup>13</sup>

NMA sind in der Regel typische allergische Frühreaktionen, die allerdings sehr variabel verlaufen können (siehe Tab. 2). Das Spektrum der von den Nahrungsmittelallergenen aus-

gelösten Reaktionen reicht von lokalen akuten Symptomen im Magen-Darm-Trakt wie Erbrechen, Übelkeit, Diarrhö, Magen-Darm-Schmerzen, Verstopfungen und Blähungen und erstreckt sich über Hautreaktionen (z.B. Urtikaria, Ekzemverschlechterung bei atopischer Dermatitis) bis hin zu schweren Allgemeinreaktionen wie dem anaphylaktischen Schock mit fatalem Ausgang. Seltener wird eine Beteiligung der Atemwege mit bronchialer Obstruktion bei Patienten mit NMA beobachtet.

Haut	Gastrointestinaltrakt	Respirationstrakt	Allgemeinsymptome
■ Urtikaria, Exanthem	■ Übelkeit, Erbrechen	■ Bronchiale Obstruktion	■ Kopfschmerzen (Migräne)
■ Angioödem (Schwellung)	■ Durchfall	■ Rhinokonjunktivitis	■ Müdigkeit, Fatigue
■ Ekzemverschlechterung	■ Obstipation, Meteorismus	■ Larynxödem	■ Fieber
■ Pruritus (Juckreiz)	■ Leibschmerzen	■ Husten	■ Unruhe, Irritabilität
■ Flush (Rötung)	■ Gewichtsverlust, Dystrophie	■ Stridor (Atemgeräusch)	■ Anaphylaxie

**Tab. 2:** Symptome der Nahrungsmittelallergie

Im Kindesalter dominieren Allergien gegen Kuhmilch, Hühnererei, Erdnuss, Weizen und Soja. Bei Erwachsenen sind dagegen Allergien gegen Nüsse, Fisch, Soja, Weizen, Sellerie und Meeresfrüchte am häufigsten zu beobachten. Nach einer Sensibilisierung mit typischen Inhalationsallergenen (z.B. Pollenallergene) kann eine sekundäre NMA ausgelöst werden, bei der die eigentlich gegen das Aeroallergen gerichteten IgE-Moleküle auch gegen strukturverwandte Proteine

der konsumierten Nahrungsmittel reagieren. Die Reaktion verläuft als orales Allergiesyndrom (OAS) in der Regel eher mild und äußert sich gewöhnlich durch ein leichtes Kribbeln im Mund, kann aber auch durch Schwellungen in Rachen und Kehlkopf zu Atembeschwerden führen.<sup>14</sup> Seltener sind systemische Reaktionen und ein anaphylaktischer Schock.

# Immunologische Grundlagen der Typ I-Allergie

Obwohl die Krankheitsbilder einer Typ I-Allergie in Abhängigkeit vom betroffenen Organ sehr vielfältig sind, sind die der allergischen Reaktion zu Grunde liegenden immunologischen Mechanismen prinzipiell immer die gleichen (siehe Abb. 7).<sup>15</sup>

Der eigentlichen allergischen Entzündung nach Kontakt mit dem Allergen geht immer eine **Sensibilisierung** voraus, in der der/die Betroffene noch keinerlei Symptome aufweist.

Im Verlauf dieser Sensibilisierungsphase weicht das Immunsystem von seiner physiologischen Reaktionsweise gegenüber eigentlich harmlosen Substanzen aus der Umwelt ab. Diese besteht normalerweise darin, dass sich eine **immunologische Toleranz** – ein Zustand der aktiven Akzeptanz dieser Substanzen – etabliert.<sup>16</sup> Bei Allergikern allerdings kommt es nach dem Erstkontakt mit dem Allergen zu einer Fehlregulation des Immunsystems. Statt regulatorischer T-Zellen, die die Ausbildung und Aufrechterhaltung der Toleranz vermit-

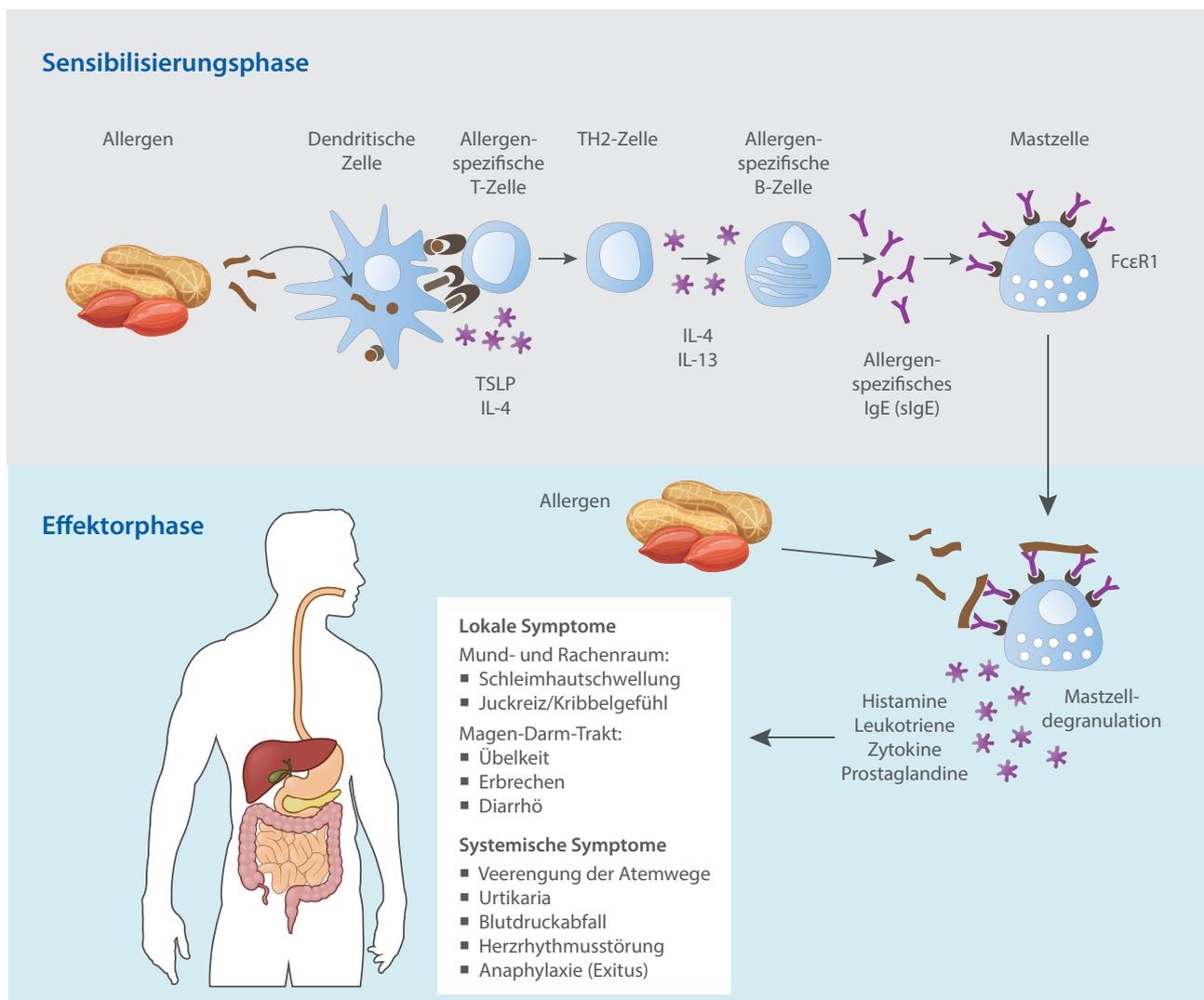


Abb. 7: Schema der Immunpathogenese der IgE-vermittelten Soforttyp-Allergie am Beispiel der Erdnuss-Allergie

teln, entwickeln sich nach der Interaktion mit dendritischen Zellen, die das Allergen in den Epithelien (Haut, Schleimhaut) aufnehmen und zu den drainierenden Lymphknoten transportieren, allergenspezifische **T-Helfer-Zellen vom Typ 2 (TH2-Zellen)**. Die Differenzierung der TH2-Zellen wird durch die Wirkung von spezifischen Botenstoffen des Immunsystems (Zytokine) gesteuert, die durch aktivierte Epithelzellen bzw. Immunzellen in der Haut oder der Mukosa sezerniert werden.

TH2-Zellen dirigieren als Effektor-T-Zellen die Immunantwort in Richtung der allergischen Entzündung, weil sie u.a. die Antikörpersynthese durch allergenspezifische B-Zellen kontrollieren. Unter dem Einfluss von Zytokinen wie Interleukin-(IL-)4 oder IL-13, die selektiv von den TH2-Zellen freigesetzt werden, werden vorrangig IgE-Antikörper von den B-Zellen produziert und in großen Mengen in das Blut abgegeben. Die Freisetzung exzessiver Mengen an **allergenspezifischem IgE (sIgE)** stellt ein zentrales Ereignis in der Pathogenese der Typ I-Allergie dar, da die IgE-Moleküle im Anschluss selektiv an hochaffine Rezeptoren auf der Oberfläche von **Mastzellen** im Bindegewebe und in der Mukosa sowie auf **basophilen Granulozyten** im Blut binden und diese Zellen auf diese Weise für eine Aktivierung durch das Allergen vorbereiten.

Kommt es zu einer erneuten Konfrontation des Organismus mit dem Allergen, so binden einzelne Moleküle an mehrere der auf der Zellmembran gebundenen sIgE-Antikörper. In Folge dessen werden die Rezeptoren kreuzvernetzt, was eine Aktivierung der Mastzellen und Basophilen zur Folge hat.<sup>17</sup> Die dadurch ausgelöste Degranulation der Zellen führt zur Freisetzung von Entzündungsmediatoren wie z.B. Histamin, Prostaglandinen, Leukotrienen, Zytokinen sowie anderen biologisch aktiven Substanzen und leitet die **Effektor- oder Auslösephase** der allergischen Soforttypreaktion ein.<sup>18</sup> Dabei unterscheidet man eine **Akut- oder Frühreaktion**, die die typischen unmittelbaren Symptome der Typ I-Allergie wie z.B. Kontraktion glatter Muskelzellen, Schleimsekretion, Schwellung, Juckreiz, Rötung, Schmerz bis hin zur lebensbedrohenden anaphylaktischen Reaktion umfasst, sowie eine **Spätreaktion**, die einige Stunden nach dem Allergenkontakt beginnt. Diese Spätreaktion kann mehr oder minder stark ausgeprägt sein und ist durch ein zelluläres Infiltrat des entzündeten Gewebes gekennzeichnet, welches von eosinophi-

len Granulozyten dominiert wird.<sup>19</sup> Von TH2-Zellen aktivierte Eosinophile sezernieren eine Reihe von Zytokinen, die die Inflammation unterhalten; außerdem setzen sie toxische Proteine und reaktive Sauerstoffradikale frei, die das Gewebe schädigen können.<sup>20</sup> Bei andauernder Allergenexposition kommt es oft zu einer chronischen allergischen Entzündung mit einem dann allergenunabhängigen Gewebeumbau, der irreversible Folgeschäden (Epithelschäden, Verdickung der Basalmembran, Fibrosierung) nach sich zieht.<sup>21</sup>

Die kausale Beteiligung von **eosinophilen Granulozyten** an der Pathogenese der allergischen Rhinitis bzw. des Asthma bronchiale und der atopischen Dermatitis wurde in vielen klinischen Studien nachgewiesen und gilt als gesichert. Auch bei Allergieformen mit gastrointestinaler Beteiligung häufen sich die Hinweise auf eine zentrale Rolle der Eosinophilen bei der Auslösung der allergischen Beschwerden: So ist die Zahl der diagnostizierten Fälle von eosinophiler Ösophagitis,

Der wichtigste Entzündungsmediator im Verlauf der Typ I-Allergie ist das **Histamin**. Es induziert die Erweiterung der Blutgefäße (Vasodilation) sowie die Kontraktion der glatten Muskulatur der Atemwege (Bronchokonstriktion) und des Gastrointestinaltraktes. Weiterhin führt es zu einer Aktivierung der Endothelzellen der Blutgefäße und somit zu einer verstärkten Einwanderung weiterer Immunzellen.



Gastroenteritis und Colitis in den letzten Jahren stark angestiegen.<sup>22,23</sup> Symptomatisch dominieren bei diesen Erkrankungen Reflux, Abdominalschmerzen, Blähungen, Erbrechen und Diarrhö. Durch die auftretenden Schluckbeschwerden kann es vor allem bei Kindern zu einer verminderten Nahrungsaufnahme und damit einhergehend zu Gedeihstörungen kommen. Die erhöhte Anzahl an Eosinophilen kann im Labor durch ein entsprechendes Blutbild nachgewiesen werden, eine gesteigerte Eosinophilen-Aktivität kann anhand einer erhöhten Konzentration an Eosinophilem Kationischem Protein im Serum bestimmt werden.



Beim **Eosinophilen Kationischen Protein (ECP)** handelt es sich um einen zyto- sowie neurotoxischen Eiweißstoff, der spezifisch von eosinophilen Granulozyten produziert und nach deren Stimulation freigesetzt wird.<sup>24</sup> Eine erhöhte ECP-Konzentration im Blut (> 15 µg/l) geht mit einer Vielzahl von Typ I-allergischen Erkrankungen einher. Da der ECP-Gehalt im Serum mit dem Schweregrad der allergischen Entzündung und der Krankheitsaktivität korreliert, kann diese Laboranalyse zur Verlaufsbeurteilung herangezogen werden, um das Erkrankungsgeschehen sowie das Ansprechen auf spezifische Behandlungsmaßnahmen zu beurteilen. Differentialdiagnostisch ist zu beachten, dass auch Parasitosen zu erhöhten ECP-Konzentrationen im Serum führen können.

Die Ursachen der die Toleranz durchbrechenden Fehlregulation des Immunsystems, die die Entstehung einer Typ I-Allergie begünstigt, sind vielfältig. Neben einer genetischen Prädisposition, die direkt (z. B. Zytokin-Genotypen) oder indirekt (z. B. Filaggrin-Genotyp; siehe S. 10) die Qualität und das Ausmaß der Immunreaktion nach Kontakt mit Allergenen beeinflusst, sind es vor allem Änderungen der allgemeinen Umweltbedingungen sowie der individuellen Lebensgewohnheiten, die in den letzten Jahrzehnten sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen zu einer starken Zunahme der Zahl der Allergiker geführt haben.

Zu den allgemeinen Zivilisationsfaktoren gehören u. a. der fortschreitende Klimawandel, der zu verlängerten Blühperioden von Pflanzen und Bäumen und damit auch zu ausgedehnteren Phasen des Pollenfluges führt, sowie erhöhte Konzentrationen an Luftschadstoffen (z. B. Feinstaub, Dieselabgaspartikel, Tabakrauch). Diese wirken als Adjuvanzen für die allergenspezifische Immunantwort und steigern die Allergenität der Pollen.<sup>25</sup> Zudem verbreiten sich aufgrund der Globalisierung auch hierzulande neue Pflanzen, die aggressive Allergene freisetzen (z. B. Ambrosia artemisiifolia).<sup>26,27</sup>

Der moderne, westliche Lifestyle hat zudem individuelle Veränderungen mit sich gebracht (Ernährung, Mobilität, etc.), die einen erhöhten Aktivierungsgrad des Immunsystems („Silent Inflammation“) zur Folge haben. Darüber hinaus scheint eine mangelnde Stimulation durch Mikroben und Parasiten in der frühkindlichen Lebensphase, bedingt durch umfangreich verbesserte Hygienebedingungen, die beträchtliche Verwendung von Antibiotika bei Erkrankungen von Kindern, verkürzte oder fehlende Stillzeiten mit Muttermilch sowie die Geburt per Kaiserschnitt, die Reifung des Immunsystems zu beeinträchtigen und die Entstehung von Allergien zu fördern. Insbesondere die Ausbildung einer ausgewogenen Darmflora, also die mikrobielle Besiedlung des Verdauungstraktes mit kommensalen Bakterienspezies wie *Lactobacillus* und *Bifidobacterium*, scheint eine hervorragende Rolle für die Toleranzinduktion bei Neugeborenen und Kleinkindern zu spielen.<sup>28</sup>

Evolutionär betrachtet besteht die **physiologische Aufgabe des TH2-Immunsystems** in der effektiven Immunabwehr von Darmparasiten wie z. B. Helminthen (Würmer). Die im Verlauf der TH2-induzierten und IgE-vermittelten Aktivierung von Mastzellen und eosinophile Granulozyten hervorgerufene Mediatorfreisetzung ist prädestiniert für die Bekämpfung einer gastrointestinalen parasitären Infektion.<sup>29,30</sup> Wurminfektionen führen daher in der Regel auch zu stark erhöhten Gesamt-IgE-Spiegeln im Blut.



# Immuntherapie der Typ I-Allergie

Die einzige klinisch erprobte Behandlungsform von allergischen Reaktionen des Sofort-Typs, die wie die Gabe entzündungshemmender kortisonhaltiger Präparate nicht lediglich antisymptomatisch ausgerichtet ist, sondern grundlegende allergenspezifische Änderungen im immunologischen Geschehen induziert, ist die als (allergen)spezifische Immuntherapie (SIT) (syn. Hyposensibilisierung) bezeichnete kontrollierte Verabreichung eines Allergens. Die SIT stellt seit mehr als einhundert Jahren das Standardverfahren in der Behandlung von Inhalations- und Insektengiftallergien dar. Bei der klassischen Form der SIT, der subkutanen Immuntherapie (SCIT), wird das Allergen dem Patienten in einer Einleitungsphase in kurzen Abständen in ansteigenden Mengen bis zum Erreichen einer individuell unterschiedlichen hohen Dosis unter die Haut injiziert. In der sich anschließenden Erhaltungsphase wird das Allergen dann in der höchsten Konzentration über einen längeren Zeitraum (bis zu drei Jahre) appliziert. Eine alternative Variante der SIT ist die sublinguale Immuntherapie (SLIT), bei der die Allergenpräparate peroral in Tablettenform verabreicht werden.

Das zentrale Ereignis in immunologischer Hinsicht bei einer effektiven SIT ist die durch regulatorische T-Zellen vermittelte Restaurierung der allergenspezifischen peripheren Toleranz, die von einer Umorientierung der TH-Antwort begleitet wird.<sup>31</sup> Auf humoraler Ebene bewirkt die SIT bereits unmittelbar nach Therapiebeginn eine Zunahme der Produktion blockierender Antikörper der Subklasse IgG4, langfristig nimmt die Produktion spezifischer IgE-Antikörper hingegen ab.<sup>32</sup>

Neben Effektivität und Sicherheit in der Therapie aktueller Krankheitssymptome wurden für die SIT auch Präventionseigenschaften nachgewiesen. So kann bei Vorliegen einer allergischen Rhinitis eine erfolgreiche SIT den „Etagenwechsel“, also die Ausweitung der allergischen Entzündung auf die Lunge und damit die Etablierung eines Asthma bronchiale, verhindern.<sup>33,34</sup> Zudem wurde gezeigt, dass die Rate der Neusensibilisierungen unter der SIT im Vergleich zu einer konventionellen Therapie verringert war.<sup>35,36</sup>

Die Wirksamkeit der SIT ist einerseits von der Art des Allergens, andererseits aber auch von der Zahl der existenten Sensibilisierungen abhängig. Gute Erfolgsaussichten auf eine Reduktion der entzündungshemmenden Medikation sowie auf die langfristige Verbesserung der Symptomatik wurden sowohl für Pollen- und Milbenallergiker als auch bei Allergien gegen Schimmelpilze und Tierepithelien beschrieben. Je weniger Sensibilisierungen der/die Betroffene aufweist, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass die SIT erfolgreich ist. Da es sich bei der SIT um eine allergenspezifische Therapieform handelt, ist eine möglichst umfassende und präzise Diagnostik zur Identität der relevanten Allergene im Vorfeld einer SIT entscheidend, um für den betroffenen Patienten eine höchstmögliche Effektivität der Therapie gewährleisten zu können.



# Klassische Diagnostik der Typ I-Allergie: Nachweis von spezifischem IgE

Den Grundpfeiler der Diagnostik einer allergischen Erkrankung bildet eine ausführliche und umfassende **Anamnese**. Diese beinhaltet einerseits die Eigenanamnese des Patienten mit einer möglichst detaillierten Beschreibung der Symptome (Wann und wo treten die Beschwerden auf? Welche Organe sind betroffen? Wie schwer sind die Beschwerden?). Kommt aufgrund der Krankheitsbildes und des zeitlichen Ablaufs der Unverträglichkeitsreaktion das Vorliegen einer Soforttyp-Allergie in Betracht, so bedarf es zur Eingrenzung der in Frage kommenden Auslöser der Reaktion einer genauen Betrachtung der räumlichen und zeitlichen Exposition des Patienten mit den möglichen Allergenen (z. B. Pollenflugzeit, Nahrungsaufnahme) und der Assoziation mit dem auftretenden Beschwerdebild. Des Weiteren kommt auch der Familienanamnese eine große Bedeutung zu, um genetische Prädispositionen (z. B. Atopie) abzuklären und Risikoabschätzungen vorzunehmen. Besteht aufgrund der Anamnese der Verdacht auf eine IgE-vermittelte Soforttyp-Allergie, so ist der Nachweis einer Sensibilisierung anhand der Bestimmung der sIgE-Antikörper im Serum des Patienten indiziert.

In der klassischen IgE-Diagnostik *in vitro* wird die Reaktivität der sIgE-Antikörper gegenüber **Gesamtallergenextrakten** gemessen. Alle Allergenträger (z. B. Pollen) enthalten meist mehrere allergierelevante Proteine, die aber im Einzelfall unterschiedliche Bedeutung für die Sensibilisierung einer betroffenen Person haben können. Man unterscheidet hier **Major- bzw. Hauptallergene**, für die sich bei mehr als 50% der betreffenden Allergiker spezifisches IgE nachweisen lässt, und **Minor- bzw. Nebenallergene**, bei denen der Anteil unter 50% liegt. Für eine umfassende Diagnostik sollten Extrakte daher die wichtigsten, im Idealfall alle für die gesamte Patientenkohorte relevanten Allergene einer Allergenquelle enthalten.

Zur Herstellung der Allergenextrakte, die neben der *in vitro*-Diagnostik auch für die Allergiediagnostik an der Haut (Prick-Test) und die SIT eingesetzt werden, werden aus natürlichen Ausgangsrohstoffen als wässrige Auszüge oder mit Hilfe von Lösungsmitteln (z. B. Alkohol) die Proteinbestandteile isoliert. Die von kommerziellen Herstellern erhältlichen Allergenextrakte werden anhand von Referenzextrakten biologisch standardisiert mit dem Ziel, die Variabilität in der immunologischen Potenz von Allergenpräparationen zu reduzieren und die Reproduzierbarkeit folgender Produktionschargen

hinsichtlich des Anteils der verschiedenen Allergene zu erhöhen. Trotzdem können bedingt durch die Wahl des Rohmaterials (geographische Herkunft, Erntesaison oder -jahr, Anbaumethode) verschiedene Allergenpräparate signifikante Unterschiede in der Zusammensetzung aus allergenen und nicht-allergenen Proteinen aufweisen. Zudem können im Verlauf des Herstellungsprozesses nicht extrahierbare Allergenkomponenten verloren gehen oder die Proteine werden im fertigen Produkt aufgrund der Lagerungsbedingungen und des Alterungsprozesses abgebaut. Die sich daraus ergebenden Variationen der für die sIgE-Bestimmung verwendeten kommerziellen Allergenextrakte können die korrekte Diagnose hinsichtlich einer vorliegenden Sensibilisierung beeinträchtigen.

Parallel zur sIgE-Bestimmung sollte immer auch die Quantifizierung des **Gesamt-IgE im Serum** erfolgen, um eine bessere Abgrenzung zu anderen möglichen Erkrankungen vornehmen zu können. Eine Erhöhung der Gesamt-IgE-Konzentration sagt direkt zwar nichts über eine spezifische Sensibilisierung aus, sie dient im Zusammenhang mit der Bestimmung des sIgE allerdings als Hinweis auf das Vorliegen einer atopischen Prädisposition und somit als Interpretationshilfe für das Vorliegen Typ I-allergischer Erkrankungen.

Differentialdiagnostisch kann eine Erhöhung des Gesamt-IgE-Wertes, insbesondere in Verbindung mit einer Zunahme der Eosinophilenzahl im Blut, auch auf eine Parasitose hinweisen. Primäre Immundefekte (Hyper-IgE-Syndrom), Infektionskrankheiten und in seltenen Fällen maligne Erkrankungen können ebenfalls Ursache für gesteigerte Gesamt-IgE-Werte sein.



Die Auswahl der im IgE-Nachweis zu testenden Allergene wird anhand der erfolgten Anamnese getroffen. Grundsätzlich bietet GANZIMMUN Diagnostics drei Möglichkeiten an, um die für eine mögliche Sensibilisierung in Frage kommenden Allergenquellen zu überprüfen:

- **Einzelallergene:** Sämtliche zu testenden Allergene müssen einzeln und individuell angefordert werden; die Bestimmung des spezifischen IgE erfolgt separat für jedes Allergen in einem Einzeltestansatz.
- **Allergen-Mischungen:** Die Allergenauswahl einer Mischung ist vorgegeben; die Bestimmung des spezifischen IgE gegen mehrere Allergene erfolgt in einem einzigen Testansatz. Bei einem positiven Testergebnis erfolgt die Identifikation des relevanten Allergens im Anschluss durch eine Aufschlüsselung der Mischung in Einzelallergentests.
- **Allergie-Profil:** Die Allergenauswahl eines Profils ist gemäß einer klinischen (Asthma, Rhinitis, Ekzem) oder allergologischen (Inhalationsallergene, Innenraumallergene, Saisonalität etc.) Fragestellung vorgegeben; die Bestimmung des spezifischen IgE erfolgt separat für jedes Allergen in einem Einzeltestansatz.

Für die individuelle Anforderung der sIgE-Bestimmung im Serum sind auf dem **Anforderungsbogen G (Allergiediagnostik)** ausgewählte Allergie-Profile, Allergen-Mischungen und Einzelallergene aufgeführt. Eine komplette Liste aller bei GANZIMMUN Diagnostics zur Verfügung stehenden Profile, Mischungen und Einzelallergene („**Übersicht Allergene für die IgE-Diagnostik**“) finden Sie im Download-Center unter [www.ganzimmun.de](http://www.ganzimmun.de).



Abb. 8: Mit dem Phadia 1000 (Thermo Fisher Scientific) werden allergenspezifische IgE-Moleküle im Serum vollautomatisch quantifiziert.

Für die Bestimmung der sIgE-Antikörper im Serum verwendet GANZIMMUN Diagnostics die in dieser Hinsicht als „Goldstandard“ bezeichnete<sup>37</sup> **ImmunoCAP-Technologie** (Firma Thermo Fisher Scientific).<sup>38</sup> Das Ergebnis der Konzentrationsbestimmung des sIgE im Serum wird anhand der Einteilung in **CAP-Klassen** beurteilt (siehe Tab. 3). Ein negatives Testergebnis (CAP-Klasse 0) bedeutet, dass das sIgE im Serum nur in sehr geringen Mengen vorliegt. Obwohl in diesen Fällen die Wahrscheinlichkeit einer Sensibilisierung, die zu einer allergischen Reaktion führt, gering ist, kann vor allem bei Insektengiften, Medikamenten und einigen Nahrungsmitteln (z. B. Nüsse, Hülsenfrüchte) eine Allergie auch bei einem negativen Ergebnis nie ganz ausgeschlossen werden. Die CAP-Klasse 1 mit einem grenzwertig positiven Testergebnis wird als schwache Sensibilisierung gewertet, bei der eine Allergie möglich ist. Bei einem Testergebnis mit der CAP-Klasse 2 und höher liegen signifikante Mengen an sIgE vor; je höher die CAP-Klasse, desto stärker ist eine Sensibilisierung und damit auch die Wahrscheinlichkeit einer allergischen Reaktion nach Allergenkontakt.

Spezifisches IgE (kUA/l)	CAP-Klasse	Ergebnis	Beurteilung*
<0,10	0	negativ	nicht sensibilisiert
0,10 - 0,35	0	negativ	gering sensibilisiert
0,35 - 0,70	1	grenzwertig positiv	gering sensibilisiert
0,70 - 3,50	2	schwach positiv	mäßig sensibilisiert
3,50 - 17,5	3	positiv	mäßig sensibilisiert
17,5 - 50,0	4	stark positiv	stark sensibilisiert
50,0 - 100	5	sehr stark positiv	stark sensibilisiert
> 100	6	sehr stark positiv	stark sensibilisiert

Tab. 3: Einteilung der CAP-Klassen

\* lt. Ringversuch RfB (Referenzinstitut für Bioanalytik)

Ein positives Testergebnis in der sIgE-Bestimmung stellt zunächst lediglich eine Sensibilisierung des Patienten gegen das getestete Allergen fest; es bedeutet allerdings nicht selbstverständlich den Nachweis einer Allergie. Die **klinische Relevanz der Sensibilisierung** muss im Anschluss mit Hilfe weiterer Tests verifiziert werden, die am Patienten direkt (*in vivo*) oder mittels eines labordiagnostischen Testverfahrens (*in vitro*) vorgenommen werden:

- *In vivo* Hautprovokationstest (Prick-Test, Intrakutantest)  
Stichprovokation (bei Insektengiften)  
Orale Provokation (bei Nahrungsmitteln)  
Eliminationsdiät (bei Nahrungsmitteln)
- *In vitro* Basophilen-Aktivierungstest (BAT)

Eine Provokationstestung sollte insbesondere bei hochgradig sensibilisierten Patienten nur unter Anleitung und Aufsicht von allergologisch ausgebildetem Fachpersonal erfolgen, um bei Auftreten von schweren anaphylaktischen Reaktionen eine adäquate Notfallbehandlung gewährleisten zu können.

Weitere Informationen zur Überprüfung der klinischen Relevanz einer Sensibilisierung mittels Basophilen-Aktivierungstests finden Sie in der **Fachinformation „Soforttyp-Unverträglichkeiten“ (FIN0130)** unter [www.ganzimmun.de](http://www.ganzimmun.de).

#### CAVE

Die Diagnose einer Allergie sollte in der Gesamtschau einer sorgfältigen Anamnese, der Beurteilung klinischer Symptome und den Ergebnissen von spezifischen IgE-Serumtests mit ggf. anschließendem klinischen Nachweis mittels Provokation *in vivo* oder dem Basophilen-Aktivierungstest *in vitro* getroffen werden.



Die Überprüfung der klinischen Relevanz einer Sensibilisierung erfolgt leitliniengemäß in erster Linie mit Hilfe des **Prick-Hauttests** am Patienten selbst.<sup>39</sup> Beim Prick-Test wird das vermutete Allergen als Extrakt auf die Haut getropft und mit einer Lanzette in die Dermis eingebracht (siehe Abb. 9). Der Kontakt mit dem Allergen führt bei sensibilisierten Personen über gebundene IgE-Antikörper auf der Oberfläche der lokalen Mastzellen zu deren Aktivierung. Durch die Freisetzung der Mastzellmediatoren (Histamin, Zytokine) kommt es unmittelbar an der Applikationsstelle zur Bildung einer Quaddel, deren Größe (Durchmesser) als Zeichen für eine klinisch relevante Sensibilisierung und als Hinweis auf eine Allergie gewertet werden kann.

Der Prick-Test sollte allerdings nicht durchgeführt werden, wenn die Patienten hochgradig sensibilisiert sind und die Möglichkeit eines allergischen Schocks besteht. Auch Hauterkrankungen im Testareal oder die Einnahme von Medikamenten (Antihistaminika, Mastzellstabilisatoren) können den Prick-Test beeinträchtigen und sind bei der Interpretation der Testergebnisse zu beachten.



**Abb. 9:** Mit dem Prick-Test können Allergene, die für eine klinisch manifeste allergische Reaktion relevant sind, identifiziert werden.

## Molekulare Allergiediagnostik: Mehrwert und Nutzen

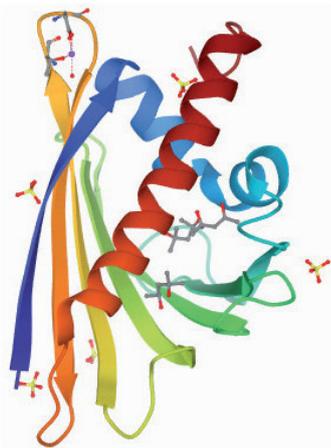
Die in der klassischen IgE-Diagnostik verwendeten Allergenextrakte werden in der Regel aufwendig aus nativem Ausgangsmaterial (Pflanzen, Tierprodukte oder Nahrungsmittel) hergestellt. Die Extrakte stellen nach ihrer Aufreinigung eine Mischung vieler verschiedener Proteinkomponenten mit jeweils unterschiedlicher Potenz zur Sensibilisierung bzw. Auslösung einer allergischen Reaktion dar. Die Identifikation, Isolierung und molekularbiologische Charakterisierung einzelner IgE-reaktiver Proteine aus solchen Allergenpräparationen hat die nächste Stufe der modernen Allergiediagnostik er-

möglicht: die **molekulare oder Komponenten-basierte IgE-Diagnostik**. Hierbei werden zum Nachweis der IgE-Reaktivität gentechnisch hergestellte (rekombinante) Einzelallergene verwendet, die jedes für sich präzise hinsichtlich ihrer physikalischen, chemischen und immunologischen Eigenschaften definiert sind. Da die Produktion mittels rekombinanter Technologie standardisiert und reproduzierbar erfolgt, kann eine hohe Reinheit der relevanten Allergenpräparationen ohne störende Kontaminationen mit anderen Allergenen erzielt werden.

Die Nomenklatur der verschiedenen Allergenkomponenten beruht auf internationalen Vereinbarungen.<sup>40</sup> Die Bezeichnungen werden in der Regel abgeleitet von den ersten drei Buchstaben des lateinischen oder altgriechischen Gattungsnamens der Allergenquelle, gefolgt vom ersten Buchstaben des Artnamens und einer Zahl, die die Reihenfolge der Entdeckung berücksichtigt. So wird z. B. das zuerst identifizierte Majorallergen des Birkenpollens (lat.: *Betula verrucosa*) als *Bet v 1* bezeichnet. Einige der Allergene haben auch allgemeingebäuchliche Namen, wie z. B. das Protein Kasein als Bestandteil der Kuhmilch, das als Allergen *Bos d 8* bezeichnet wird. Wird das Protein rekombinant hergestellt, so wird dem Allergennamen ein „r“ vorangestellt (z. B. *rBet v 1*), im Fall einer Aufreinigung des Proteins aus nativem Material wird dem Namen häufig ein „n“ vorangestellt (z. B. *nBos d 8*).

Die molekulare IgE-Diagnostik kann deutlich mehr leisten als das herkömmliche Testverfahren zum Nachweis von sIgE mit Allergenextrakten: Sie erlaubt eine Differenzierung der IgE-Reaktionen, die sich entweder gegen für diese Allergenquelle spezifische Komponenten richten (**Majorallergene**), oder gegen Proteine, die strukturelle Ähnlichkeiten zu Proteinen anderer Allergenherkunft aufweisen (**Minorallergene**). Bei der letzten Gruppe kommt es häufig aufgrund der strukturellen Verwandtschaft zu einer **Kreuzreaktivität** der sIgE-Antikörper. Die Abgrenzung einer primären Sensibilisierung gegen spezifische Majorallergene, die als Auslöser allergischer Reaktionen klinisch zumeist bedeutsamer ist, von einer sekundären Sensibilisierung gegen Minorallergene, die im Allgemeinen mildere allergische Krankheitsverläufe zur Folge hat, ist vor allem bei Nahrungsmittelallergien von Bedeutung. Darüber hinaus ermöglicht die Komponenten-basierte IgE-Diagnostik die **Differenzierung von Mono- und Polysensibilisierungen**, die für die Auswahl der individuell erfolgversprechendsten Anwendung der SIT wichtig ist.

*Bet v 1*  
(PDB: 4BK7)\*



*Ara h 8*  
(PDB: 6AWU)\*



*Gly m 4*  
(PDB: 2K7H)\*

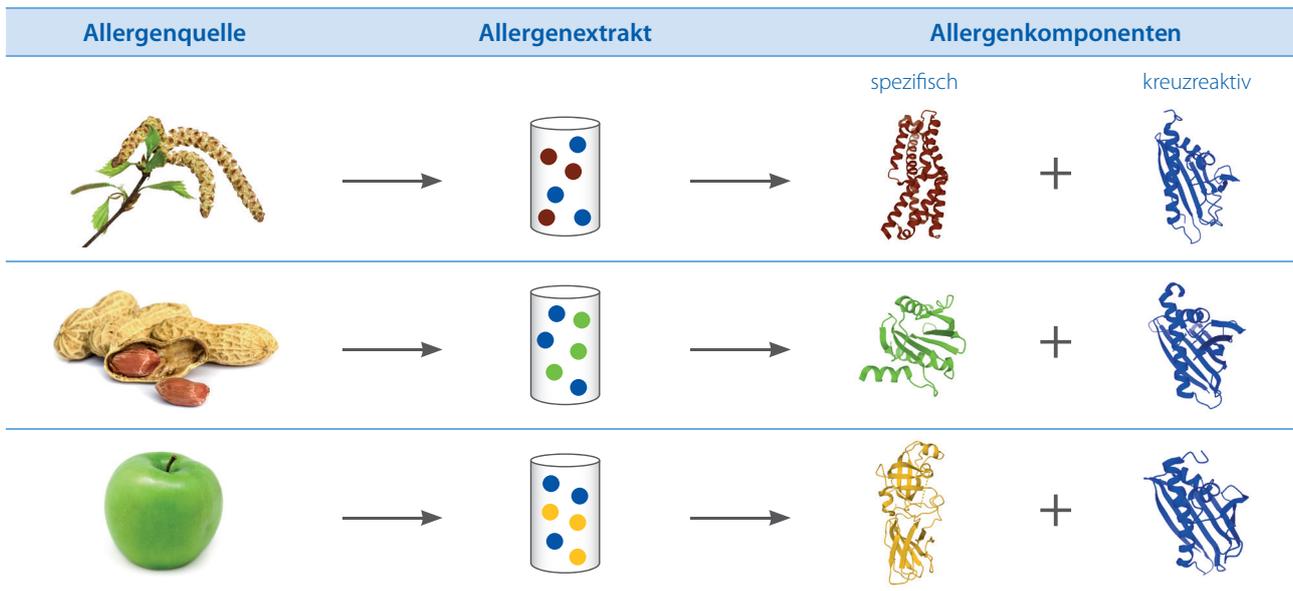


**Abb. 10:** Homologe Proteine aus unterschiedlichen Allergenquellen, aber mit ähnlicher molekularer Tertiärstruktur (hier am Beispiel von Vertretern der PR-10-Proteinfamilie, können identische Epitope für die Bindung von sIgE-Antikörpern aufweisen und somit eine allergische Kreuzreaktion hervorrufen. [\* Die Zugangsnummern der Protein-Data-Base (PDB; [www.rcsb.org](http://www.rcsb.org)) sind in Klammern angegeben.]

## Nachweis einer Pollen-assoziierten Nahrungsmittelallergie

Die verschiedenen Proteinkomponenten einer Allergenquelle weisen in der Regel unterschiedliche biochemische, strukturelle und funktionelle Eigenschaften auf, sodass sich die Reaktivität eines sIgE-Moleküls auf das spezifische Allergen beschränkt und keine Kreuzreaktivität mit anderen Proteinen der gleichen Allergenquelle besteht. Eine Kreuzreaktivität kann für eine allergische Reaktion allerdings bedeutsam sein, wenn Allergenkomponenten unterschiedlicher Herkunftsquellen, die nicht in verwandtschaftlicher Beziehung stehen müssen, unabhängig von ihrer Aminosäuresequenz ähnliche dreidimensionale Proteinstrukturen ausbilden und damit verwechselbare Bindungsstellen (Epitope) für ein sIgE-Molekül aufweisen. Kommen diese Kreuzreaktionen verursachenden Proteine in vielen verschiedenen Allergenquellen vor, so werden sie auch als Panallergene bezeichnet.

Tatsächlich basiert die häufigste Form der NMA hierzulande auf einer Kreuzreaktivität von sIgE-Antikörpern gegen Proteine von Nahrungsmitteln und Proteine von Aeroallergenen. Insbesondere Allergene, die aus Pflanzenpollen stammen, sind hier von großer Bedeutung. Zur Abklärung, ob es sich bei einer durch Nahrungsmittelverzehr ausgelösten Symptomatik um eine **echte (genuine) NMA** handelt, die auf einer primären Sensibilisierung gegen das Nahrungsmittel beruht, oder ob im Rahmen einer **Pollen-assoziierten NMA** eine auf eine Sensibilisierung mit Pollenallergenen basierende Kreuzreaktion die Ursache für die Beschwerden ist, wird die molekulare Allergiediagnostik mit dem getrennten Nachweis von sIgE-Antikörpern gegen Spezies-relevante Allergenkomponenten bzw. kreuzreagierende Allergene angewandt (siehe Abb. 11).<sup>41</sup>



**Abb 11:** Bei der klassischen IgE-Diagnostik werden aus der Allergenquelle bzw. dem Allergenträger wie z. B. Apfel, Erdnuss oder Birkenpollen Allergenextrakte gewonnen. Im Anschluss wird die IgE-Reaktivität gegen diese Allergenmischungen bestimmt; eine Differenzierung der Reaktivität gegen einzelne Allergenkomponenten ist nicht möglich. Die molekulare IgE-Diagnostik dagegen ermöglicht die Unterscheidung von IgE-Reaktionen gegen für die Allergenquelle typische (spezifische) Komponenten oder gegen für Kreuzreaktionen verantwortliche Komponenten. Die für die Kreuzreaktionen verantwortlichen Komponenten ähneln strukturell den Bestandteilen anderer Allergenquellen.

Als Beispiel für eine häufige Kreuzallergie sei die Birkenpollen-assoziierte NMA genannt, die bei vielen Birkenpollenallergikern mit Rhinokonjunktivitis oder allergischem Asthma auftritt (siehe Abb. 11). Ein Großteil von ihnen weist sIgE-Antikörper gegen das Majorallergen Bet v 1 der Birke auf. Da dieses Protein eine ähnliche Struktur hat wie andere Proteine, die auch bei weiteren Nahrungsmitteln wie Apfel (*Mal d 1*), Soja (*Gly m 4*) oder Erdnuss (*Ara h 8*) vorkommen, können die ursprünglich gegen *Bet v 1* gerichteten sIgE-Antikörper auch gegen diese Nahrungsmittelproteine kreuzreagieren. Mit der Komponenten-basierten IgE-Diagnostik kann nunmehr für jeden Birkenpollen-Allergiker individuell ermittelt werden, ob die Beschwerden der NMA auf eine Kreuzreaktivität zurückzuführen sind und welche Allergenkomponente gegebenenfalls diese Reaktionsbereitschaft hervorrufen. Neben dem dargestellten **Birkenpollen-Nüsse-Obst-Syndrom** existieren mit dem **Beifuß-Sellerie-Gewürz-Syndrom** sowie dem **Latex-Früchte-Syndrom** noch weitere relevante Kreuzreaktionen zwischen Pflanzen- und Nahrungsmittelallergenen (siehe Tab. 4).

Da es sich bei den Pollen-assoziierten NMA in der Regel um eher harmlose, meist lokal begrenzte Reaktionen im Bereich des Mund- und Rachenraumes (Kribbeln im Mund, leichte Schwellung) handelt, die in ihrer Gesamtheit als **orales Allergiesyndrom (OAS)** bezeichnet werden, lässt sich die Symptomatik einer allergischen Reaktion mit der molekularen IgE-Diagnostik präziser vorhersagen als unter Verwendung der klassischen IgE-Diagnostik mit Allergenextrakten.

Mit dem **Milben-Krustaceen-Mollusken-Syndrom** existiert eine wenn auch seltene Form der sekundären NMA, die nicht auf einer Kreuzreaktion zwischen Nahrungsmitteln und Allergenen, die pflanzlichen Ursprungs sind, beruht. Bei diesem Syndrom erfolgt die Sensibilisierung durch Hausstaubmilben, sodass bereits der Erstverzehr von wirbellosen Tieren wie Schnecken, Garnelen, Muscheln oder Austern zur Anaphylaxie führen kann.



Allergiesyndrom	Sensibilisierung gegen	Kreuzreaktivität
<b>Birkenpollen-Nüsse-Obst-Syndrom</b>	<b>Birke</b>	Nüsse (Haselnuss, Walnuss, Mandel, Paranuss, Pistazie, Cashewnuss) Kern- u. Steinobst (Apfel, Birne, Pfirsich, Aprikose, Pflaume, Kirsche) Exotische Früchte (Kiwi, Banane, Litschi, Avocado, Mango) Gemüse (Karotte, Sellerie, Tomate)
<b>Beifußpollen-Sellerie-Gewürz-Syndrom</b>	<b>Beifuß</b>	Gemüse und Obst (Karotte, Kürbis, Melone, Paprika, Sellerie, Sonnenblumenkerne, Tomate) Gewürze (Anis, Basilikum, Dill, Estragon, Kamille, Koriander, Kümmel, Majoran, Oregano, Paprika, Petersilie, Pfeffer, Thymian, Senf)
<b>Latex-Früchte-Syndrom</b>	<b>Latex</b>	Früchte (Avocado, Banane, Birne, Feige, Kiwi, Mango, Melone, Papaya, Passionsfrucht, Pfirsich) Nüsse (Marone, Haselnuss) Gemüse (Buchweizen, Kartoffel, Tomate)

**Tab. 4:** Kreuzreaktionen zwischen Pflanzen- und Nahrungsmittelallergenen

Aufgrund der über Speziesgrenzen hinaus konservierten biochemischen Struktur, die häufig auch eine gemeinsame biologische Funktion der Moleküle determiniert, werden die homologen Panallergene in Familien zusammengefasst. Für

die Auslösung von Nahrungsmittelallergien infolge einer immunologischen Kreuzreaktivität mit Inhalationsallergenen sind die folgenden Proteinfamilien besonders relevant.



#### **Bet v 1-Homologe aus der PR-10-Proteinfamilie**

Das Majorallergen *Bet v 1* aus der Birke gehört zur Familie der stressinduzierbaren Pflanzenproteine (engl.: pathogenesis related protein family 10; PR-10). *Bet v 1* repräsentiert zusammen mit strukturähnlichen Vertretern der **PR-10-Familie** aus anderen Baumpollen (Hasel, *Cor a 1*; Buche, *Fag s 1*; Eiche, *Que a 1*; Erle, *Aln g 1*) den wichtigsten Auslöser einer saisonalen Rhinokonjunktivitis im Frühjahr. Bei Verdacht auf eine Soforttyp-Allergie gegen Frühblüher (Baumpollen) ist aufgrund der hohen Homologie zwischen den PR-10-Proteinen verschiedener Baumarten ein Nachweis einer Sensibilisierung gegen *Bet v 1* völlig ausreichend für einen positiven Gesamtbefund, der demnach auch allergische Beschwerden erklärt, die nicht allein durch den Birkenpollenflug (April/Mai) ausgelöst werden, sondern die auch während der Blühperioden von Hasel (Februar/März), Erle (Februar/März), Buche (April/Mai) und Eiche (April/Mai) auftreten können.

Eine Sensibilisierung gegen *Bet v 1* gilt in unseren Regionen als häufigste Ursache für pollenassoziierte Nahrungsmittelallergien im Erwachsenenalter, da zahlreiche strukturhomologe Moleküle der PR-10-Familie auch in Nahrungsmitteln identifiziert wurden.<sup>42</sup> Viele Baumpollenallergiker entwickeln

allergische Symptome nach dem Verzehr von ungekochtem Kern- und Steinobst (z. B. Äpfel, Aprikose, Kirsche, Pfirsich, Birne), ungerösteten Nüssen (Haselnuss, auch Erdnuss), rohen Gemüsesorten (Karotten, Sellerie, Tomaten) und unprozesiertem Soja. Da *Bet v 1* und seine Homologe thermo- und säurelabil sind und die PR-10-Proteine somit in der Regel nicht in ihrer allergenen Form bis in den Darm gelangen, weisen die betreffenden Patienten hauptsächlich Symptome des OAS-Formenkreises (z. B. Juckreiz und/oder Kribbeln im Mund mit leichter Schleimhautschwellung) auf. Gelegentlich kam es auch zu bedrohlichen Reaktionen lokal im Kopf-/ Halsbereich oder systemisch (z. B. Anaphylaxie nach Genuss von Sojamilch).<sup>43</sup> Der Einsatz von *Bet v 1*-homologen molekularen Allergenkomponenten für die Diagnostik empfiehlt sich daher vor allem zum Ausschluss eines Risikos für schwere Reaktionen. In diesem Zusammenhang sollten vor allem Soja (*Gly m 4*), Sellerie (*Api g 1*), Erdnuss (*Ara h 8*), Haselnuss (*Cor a 1*) und Kiwi (*Act d 8*) berücksichtigt werden (siehe Tab. 5).

Aufgrund seiner Markerfunktion für eine primäre Sensibilisierung gegen Birken- und Buchengewächse wird *Bet v 1* auch als **diagnostisches Leitallergen** bezeichnet. Auch bei überlappenden Blühzeiten lassen sich die Allergene saisonaler Inhalationsallergien identifizieren, welche die allergische Symptomatik auslösen. Dies geschieht mit Hilfe weiterer Leitallergene wie *Phl p 1/Phl p 5* (Wiesensischgras) für alle Süßgräser, *Ole e 1* (Esche) für die Familie der Ölbaumgewächse, *Art v 1* (Beifuß) und *Amb a 1* (Ambrosia) für Kräutergewächse (siehe Abb. 12) sowie *Der p 1/2* für Hausstaubmilben.



Pollenallergene	Nahrungsmittelallergene		Weitere Nahrungsmittel mit noch nicht benannten Bet v 1-Homologen
	Kern-, Steinobst, Nüsse	Gemüse, Hülsenfrüchte	
<i>Bet v 1</i> (Birke)*	<i>Mal d 1</i> (Apfel)*	<i>Api g 1</i> (Sellerie)*	Spargel
<i>Fag s 1</i> (Buche)	<i>Pru ar 1</i> (Aprikose)	<i>Ara h 8</i> (Erdnuss)*	Kartoffel
<i>Que a 1</i> (Eiche)	<i>Pyr c 1</i> (Birne)	<i>Dau c 1</i> (Karotte)	Petersilie
<i>Aln g 1</i> (Erle)	<i>Fra a 1</i> (Erdbeere)	<i>Gly m 4</i> (Soja)*	Pflaume
<i>Cas s 1</i> (Esskastanie)	<i>Act c 8</i> (Goldkiwi)	<i>Sola l 4</i> (Tomate)	Nektarine
<i>Car b 1</i> (Hainbuche)	<i>Cor a 1</i> (Haselnuss)*	<i>Api g 1</i> (Sellerie)*	Feige
<i>Cor a 1</i> (Hasel)*	<i>Rub i 1</i> (Himbeere)	<i>Ara h 8</i> (Erdnuss)*	Mango
	<i>Pru av 1</i> (Kirsche)	<i>Dau c 1</i> (Karotte)	Kaki
	<i>Act d 8</i> (Kiwi)*	<i>Gly m 4</i> (Soja)*	Jackfrucht
	<i>Pru p 1</i> (Pfirsich)*	<i>Sola l 4</i> (Tomate)	Walnuss
			Kichererbse

Tab. 5: *Bet v 1*-Homologie der PR-10-Proteinfamilie (Auswahl)

\* Diese Allergene sind für die molekulare Diagnostik verfügbar.

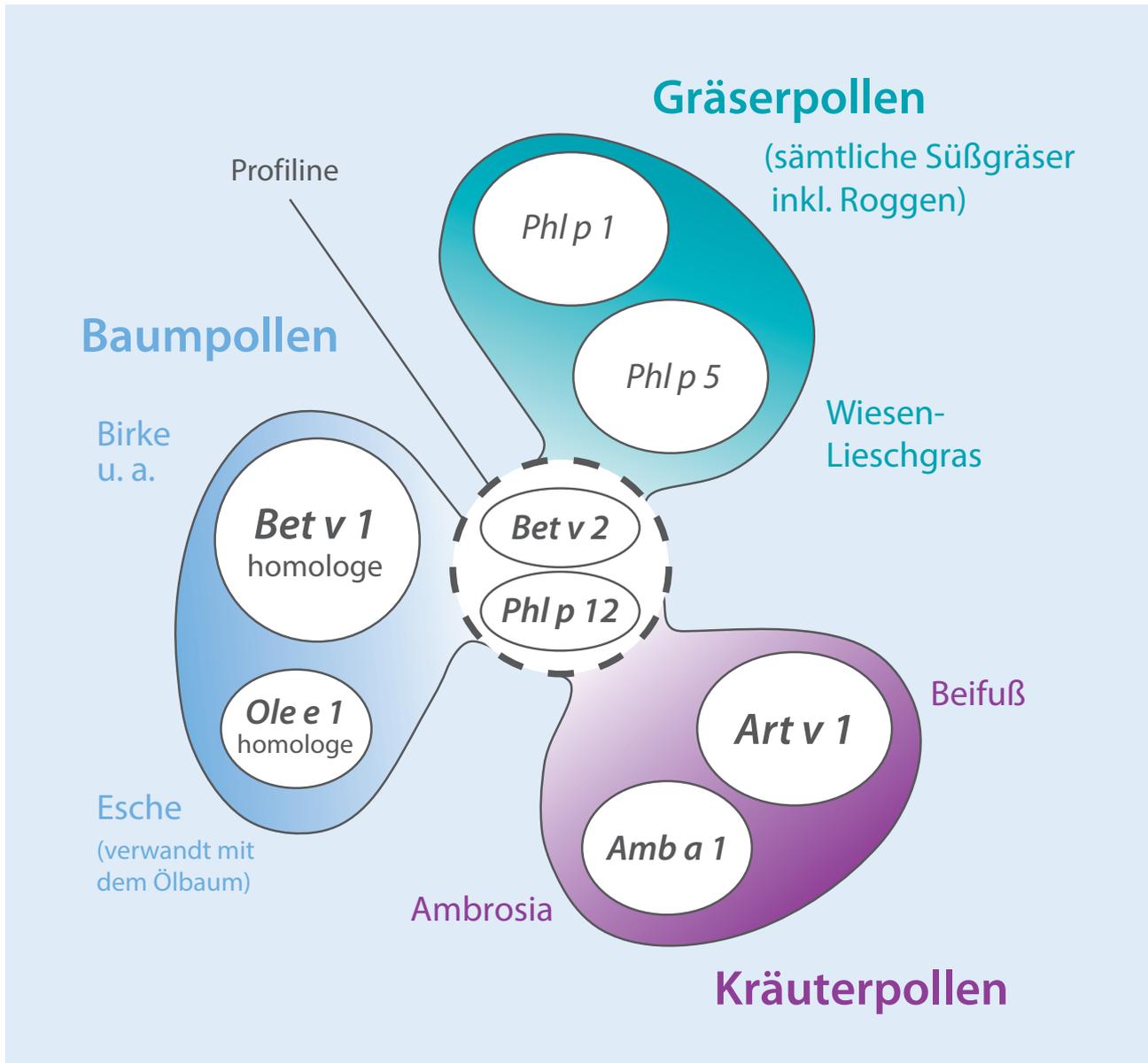
### Profiline

Profiline sind als Aktin-bindende Proteine an zahlreichen essentiellen Prozessen innerhalb der Zelle beteiligt und aufgrund ihrer wichtigen Funktion evolutionär stark konserviert. Sie sind weit verbreitet und konnten in vielen Pollen, pflanzlichen und tierischen Nahrungsmitteln sowie in Latex nachgewiesen werden. Profiline sind hitzelabile Proteine und instabil gegenüber Verdauungsenzymen,<sup>44-46</sup> sodass die primäre Sensibilisierung in der Mehrzahl der Fälle nicht durch den Verzehr von Nahrungsmitteln, sondern über die Inhalation von Pollen verläuft. Eine NMA gegen Profiline tritt in Deutschland bei 10 bis 15% der pollensensibilisierten Patienten auf.

### CAVE

Panallergene wie die Profiline verursachen aufgrund mehrfach positiver Ergebnisse im IgE-Nachweis mit diversen Pollenextrakten häufig ein Bild multipler Sensibilisierungen gegenüber biologisch nicht verwandten Allergenquellen, die allerdings oft keine bedeutsame klinische Relevanz besitzen und an sich symptomlos oder lediglich mit schwachen Beschwerden verlaufen. Zum gezielten **Sensibilisierungsnachweis und der sicheren Identifizierung des für eine allergische Reaktion verantwortlichen Majorallergens** sollte in solchen Fällen die molekulare IgE-Diagnostik angewandt und speziesspezifische Markerallergene eingesetzt werden (siehe Abb. 12).





**Abb. 12:** Propellermodell zur Kreuzreaktion zwischen Pollenallergenen. Die Propellerflügel repräsentieren speziesspezifische Markerallergene; das Propellerzentrum stellt die hoch kreuzreaktiven Panallergene dar [modifiziert nach Ref. 47].

Die bedeutendsten Kreuzreaktionen der Profilin-Familie stellen die IgE-Reaktivitäten gegen die homologen Proteine aus Birke (*Bet v 2*) sowie Haselnuss (*Cor a 2*) und denen aus einer Reihe von Früchten (Apfel, *Mal d 4*; Kirsche, *Pru av 4*; Mandel, *Pru du 4*; Pfirsich, *Pru p 4*) dar. Weitere Kreuzreaktionen sind zwischen Profilinen aus Birke (*Bet v 2*) und Beifuß (*Art v 4*) mit denen aus Sellerie (*Api g 4*) und Karotte (*Dau c 4*) und auch zwischen Lieschgras (*Phl p 12*) und Latex (*Hev b 8*) beschrieben (siehe Abb. 13).<sup>48</sup> Die klinische Relevanz der Profilin-Kreuzreaktivität für die Auslösung einer NMA ist als eher

gering einzustufen, da nur ein Teil der Profilin-sensibilisierten Patienten Symptome entwickeln, die zudem als OAS in der Regel schwach ausgeprägt sind.<sup>44,49,50</sup> Im Einzelfall kann aber eine durch Profiline ausgelöste NMA durchaus schwerwiegend ausfallen, z.B. wenn bei hochgradiger Gräserpollen-sensibilisierung ausreichend Allergen über die Nahrung aufgenommen wird.<sup>51</sup>

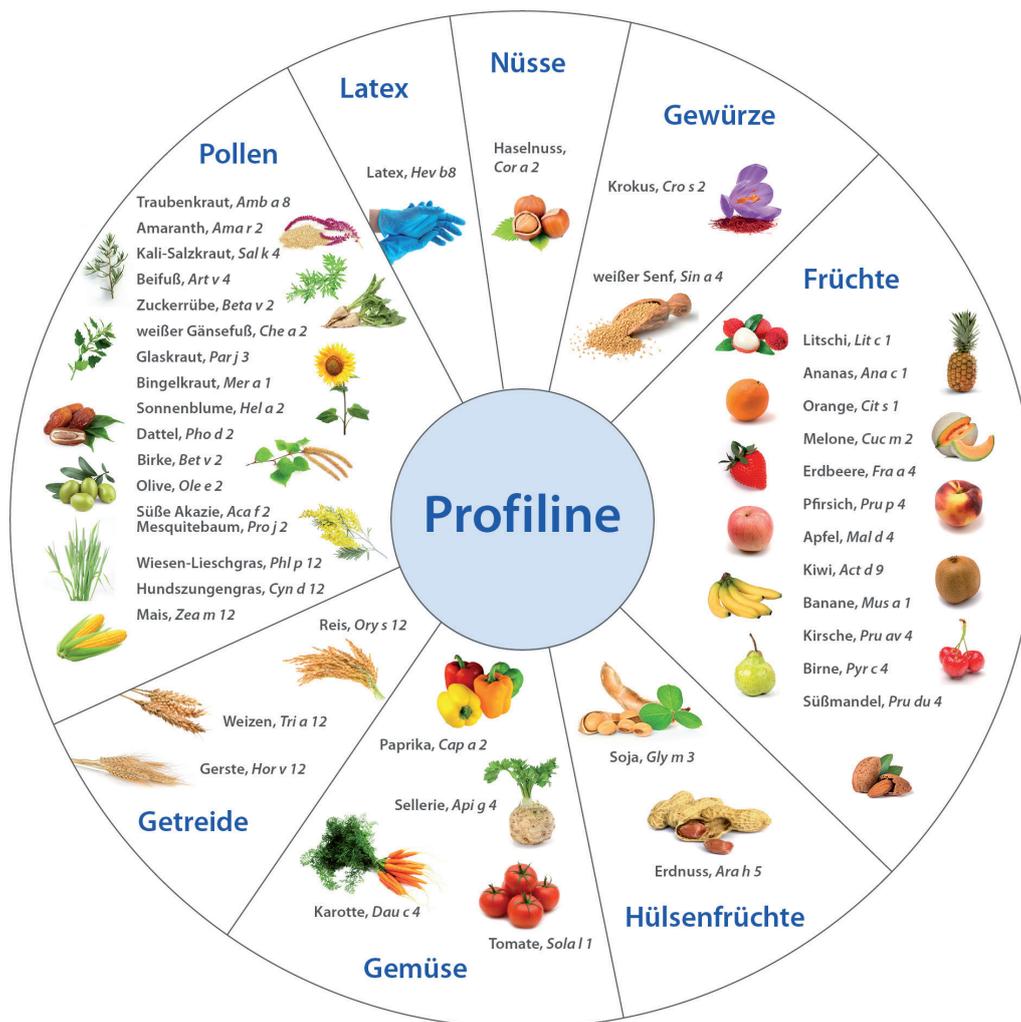


Abb. 13: Aufstellung kreuzreaktiver Profiline

### Lipid-Transfer-Proteine (LTP)

Nicht spezifische Lipid-Transfer-Proteine (LTP) kommen im gesamten Pflanzenreich (Früchte, Gemüse, Gewürze, Samen, Pollen) vor. LTP besitzen lipophile Bindungs- und Transporteigenschaften und sind beim Aufbau der wachshaltigen Schicht auf der äußeren Oberfläche der Pflanzen (Kutikula) involviert. Insbesondere die äußere Schale von Früchten enthält hohe LTP-Konzentrationen. Zudem weisen die den pflanzlichen Stressproteinen zugeordneten LTP antimikrobielle Eigenschaften auf und sind folgerichtig an der Pathogenabwehr der Pflanzen beteiligt.<sup>52</sup> Die hoch konservierte dreidimensionale Proteinstruktur ist hitzeresistent und stabil gegen proteolytischen Verdauung, sodass die LTP direkt in intakter Form auf das gastrointestinale Immunsystem wirken können.

LTP verursachen meist eine primäre Sensibilisierung über den Gastrointestinaltrakt und können unterschiedlich schwere Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock herbeiführen. Während die klinische Relevanz der IgE-Kreuzreaktivität zwischen LTP aus verschiedenen Nahrungsmitteln für die Auslösung einer NMA evident ist, ist bis heute noch unklar, ob eine Sensibilisierung gegen LTP aus Pollen nach Kontakt mit LTP aus Nahrungsmitteln zu einer allergischen Reaktion führen kann.<sup>53</sup> LTP aus Nahrungsmitteln sind als Majorallergene in Südeuropa, insbesondere im mediterranen Raum, sowie in Asien beschrieben. Die Häufigkeit der Sensibilisierungen gegen LTP in Mittel- und Nordeuropa ist dagegen deutlich geringer.

Als Ursachen für das geografisch unterschiedliche Sensibilisierungsmuster werden abweichende Ernährungsgewohnheiten, die Exposition gegenüber Pollen-LTP mit größerer Verbreitung in Südeuropa sowie eine genetische Prädisposition vermutet.

Als **Markerallergen** für eine LTP-Sensibilisierung mit starker Kreuzreaktivität wird in der serologischen Diagnostik das klinisch hochrelevante LTP *Pru p 3* aus dem **Pfirsich** verwendet. Da aber neben den kreuzreaktiven Epitopen auf den LTP auch speziesspezifische Epitope für eine sIgE-Bindung beschrieben sind, wird empfohlen auch andere LTP als *Pru p 3* als relevante Allergene in Betracht zu ziehen.<sup>54</sup> Im Rahmen der molekularen IgE-Diagnostik stehen hierzu die folgenden Allergenkomponenten zur Testung zur Verfügung:

- *Ole e 7* (Olive)
- *Art v 3* (Beifuß)
- *Par j 2* (Glaskraut)
- *Mal d 3* (Apfel)
- *Ara h 9* (Erdnuss)
- *Cor a 8* (Haselnuss)
- *Jug r 3* (Walnuss)

Ein negativer Nachweis von sIgE gegen *Pru p 3* schließt eine LTP-Sensibilisierung/Kreuzreaktion mit hoher Wahrscheinlichkeit aus. Da etwa 50% der LTP-Sensibilisierten asymptomatisch sind, ist bei einem positiven Nachweis von sIgE gegen *Pru p 3* oder ein anderes Nahrungsmittel-LTP auf jeden Fall eine sorgfältige Nachanamnese oder ein Provokationstest notwendig, um die klinische Relevanz der Sensibilisierung zu bestätigen.

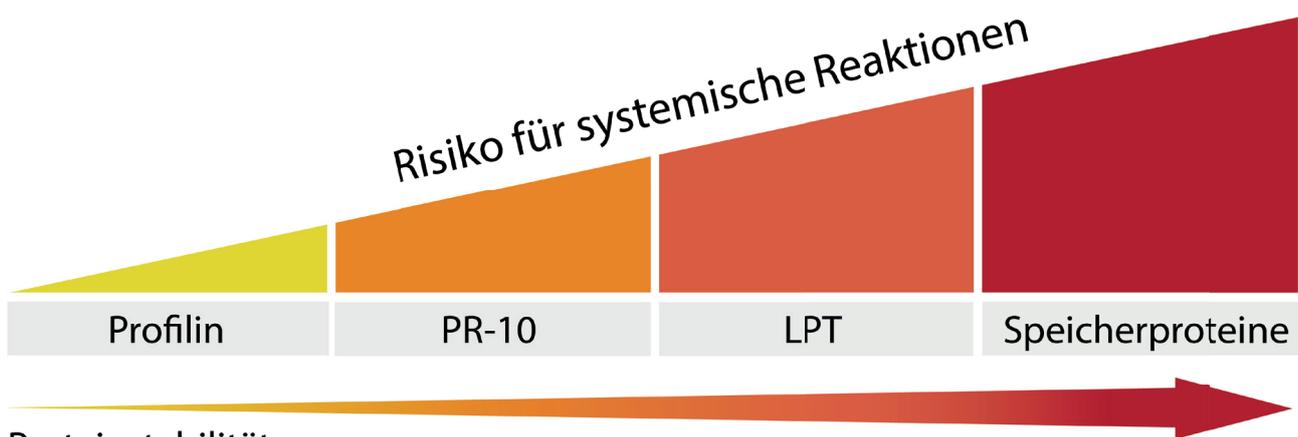
## Speicherproteine

**Speicherproteine**, die den Großteil des Gesamtproteins in Pflanzensamen (Getreide, Hülsenfrüchte, Nüsse und Schalenfrüchte) ausmachen, stellen nach dem Auskeimen des Samens als Energie- und Nährstoffspeicher bis zur Ausbildung von Blättern und Wurzeln die Versorgung des Keimlings sicher. Die Speicherproteine lassen sich hauptsächlich drei Proteinfamilien zuordnen: 2S-Albumine sowie 7S- und 11S-Globuline. Aufgrund ihrer besonders stabilen Struktur sind sie resistent gegen Erhitzen und andere Methoden der Lebensmittelverarbeitung.<sup>55</sup> Auch Verdauungsenzyme können die Struktur der Speicherproteine nicht zerstören, sodass nach Nahrungsvverzehr immunologisch aktive Allergene den Blutkreislauf nach Resorption im Dünndarm erreichen können. Sensibilisierte Patienten mit einer NMA gegen Speicherproteine von Hülsenfrüchten, Nüssen oder Samen können daher bereits nach Aufnahme sehr kleiner Mengen, wie sie auch als Verunreinigungen in verarbeiteten Nahrungsmitteln zu finden sind („versteckte Allergene“), mit sehr schweren Symptomen bis hin zum lebensbedrohenden anaphylaktischen Schock reagieren. Neben den LTP sind die Speicherproteine hauptverantwortlich für primäre Allergien gegen Hülsenfrüchte, Nüsse und Samen.

Innerhalb der drei Proteinfamilien können auch bei nicht-verwandten Pflanzenarten Kreuzreaktionen zwischen den Speicherproteinen auftreten (z.B. *Ara h 3* [Erdnuss], *Cor a 9* [Haselnuss] und *Gly m 6* [Sojabohne]). Andererseits sind auch zwischen verschiedenen Proteinfamilien innerhalb einer Pflanze Kreuzreaktionen beschrieben. So zeigen Erdnuss-Allergiker oft eine Sensibilisierung gegen alle drei Speicherproteine der Erdnuss (*Ara h 1*, 7S-Globulin; *Ara h 2*, 2S-Albumin; *Ara h 3*, 11S-Globulin). Als Marker für Kreuzreaktionen sind Speicherproteine nur bedingt geeignet. Im Gegensatz zur klassischen IgE-Diagnostik mit Allergenextrakten kann die molekulare IgE-Diagnostik unter Nutzung der Speicherprotein-Allergenkomponenten allerdings für die Abgrenzung einer primären NMA von einer pollenassoziierten NMA herangezogen werden (siehe Tab. 6).

Allergenquelle	2S-Albumin	7S-Globulin	11S-Globulin
Erdnuss	<i>Ara h 2, Ara h 6</i>	<i>Ara h 1</i>	<i>Ara h 3</i>
Sojabohne		<i>Gly m 5</i>	<i>Gly m 6</i>
Haselnuss	<i>Cor a 14</i>		<i>Cor a 9</i>
Walnuss	<i>Jug r 1</i>		
Cashewnuss	<i>Ana o 3</i>		
Paranuss	<i>Ber e 1</i>		

Tab. 6: Liste der für die molekulare IgE-Diagnostik zur Verfügung stehenden Speicherproteine



### Proteinstabilität

<ul style="list-style-type: none"> <li>labil gegen Hitze und Verdauung</li> <li>hohe Kreuzreaktivität mit Pollen und pflanzlichen Nahrungsmitteln</li> <li>geringes Risiko einer Reaktion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>labil gegen Hitze und Verdauung</li> <li>vorwiegend lokale Reaktionen</li> <li>assoziiert mit Birkenpollen-Allergie (Kreuzreaktivität)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>stabil gegen Hitze und Verdauung</li> <li>verbunden mit lokalen und systemischen Reaktionen</li> <li>assoziiert mit Allergien gegen Steinobst (Kreuzreaktivität)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>stabil gegen Hitze und Verdauung</li> <li>verbunden mit systemischen Reaktionen, insbesondere bei Mehrfachsensibilisierung</li> <li>Hinweis auf Primärsensibilisierung</li> </ul>
--	--	--	--

Abb. 14: Zusammenfassung der Relevanz der verschiedenen Proteinfamilien aus Nahrungsmittelallergenen hinsichtlich ihrer Kreuzreaktivität mit Pollen und anderen pflanzlichen Nahrungsmitteln sowie der Risikoabschätzung für die Auslösung schwerer allergischer Reaktionen

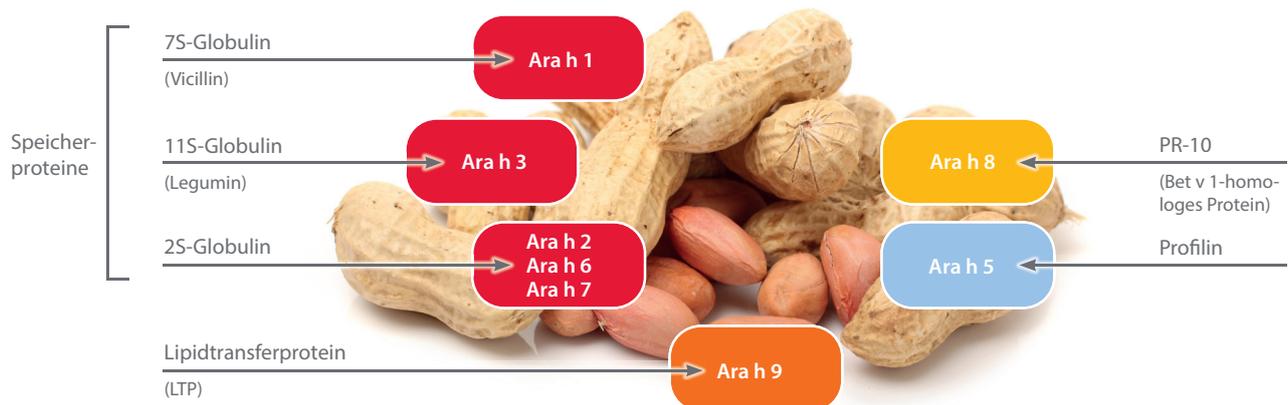
## Risikoeinschätzung für Anaphylaxie

Von großer Bedeutung ist die molekulare Allergiediagnostik für eine fundierte **Risikoeinschätzung der klinischen Relevanz** einer allergischen Reaktion gegen Nahrungsmittel. So kann mit dieser Methode beispielsweise bei einer **Erdnussallergie** eine Vorhersage bezüglich der Schwere einer möglichen Reaktion gemacht werden.<sup>56</sup>

Studien in den USA belegen, dass sich bei ca. 10% aller Schulkinder mit Hilfe der klassischen IgE-Diagnostik eine Sensibilisierung gegen Erdnussextrakt nachweisen lässt. Die Prävalenz in dieser Altersgruppe für „echte“ Erdnuss-Allergiker mit klinischen Symptomen beträgt allerdings nur 1 bis 2%.<sup>57,58</sup> Diese Diskrepanz ist darin begründet, dass in der herkömmlichen Diagnostik bei positivem Befund der sIgE-Bestimmung mit Gesamtextrakt nicht unterschieden werden kann zwischen einer Kreuzreaktion gegen das hitzelabile *Bet v 1*-ho-

mologe Protein der Erdnuss (*Ara h 8*), die sich symptomatisch in der Regel lediglich als OAS darstellt oder gar beschwerde-los verläuft, und einer primären Sensibilisierung gegen die hitzeresistenten Speicherproteine (*Ara h 1, 2, 3 und 6*) oder das LTP (*Ara h 9*) der Erdnuss, welche in der Folge sehr häufig mit systemischen Reaktionen (Anaphylaxie) assoziiert sind (siehe Abb. 15).<sup>59-61</sup>

Bei den früh im Kindesalter einsetzenden Erdnussallergien, die aber langfristig über Jahrzehnte persistieren können, handelt es sich in der Regel um primäre Sensibilisierungen gegen die Speicherproteine *Ara h 1 und 2*.

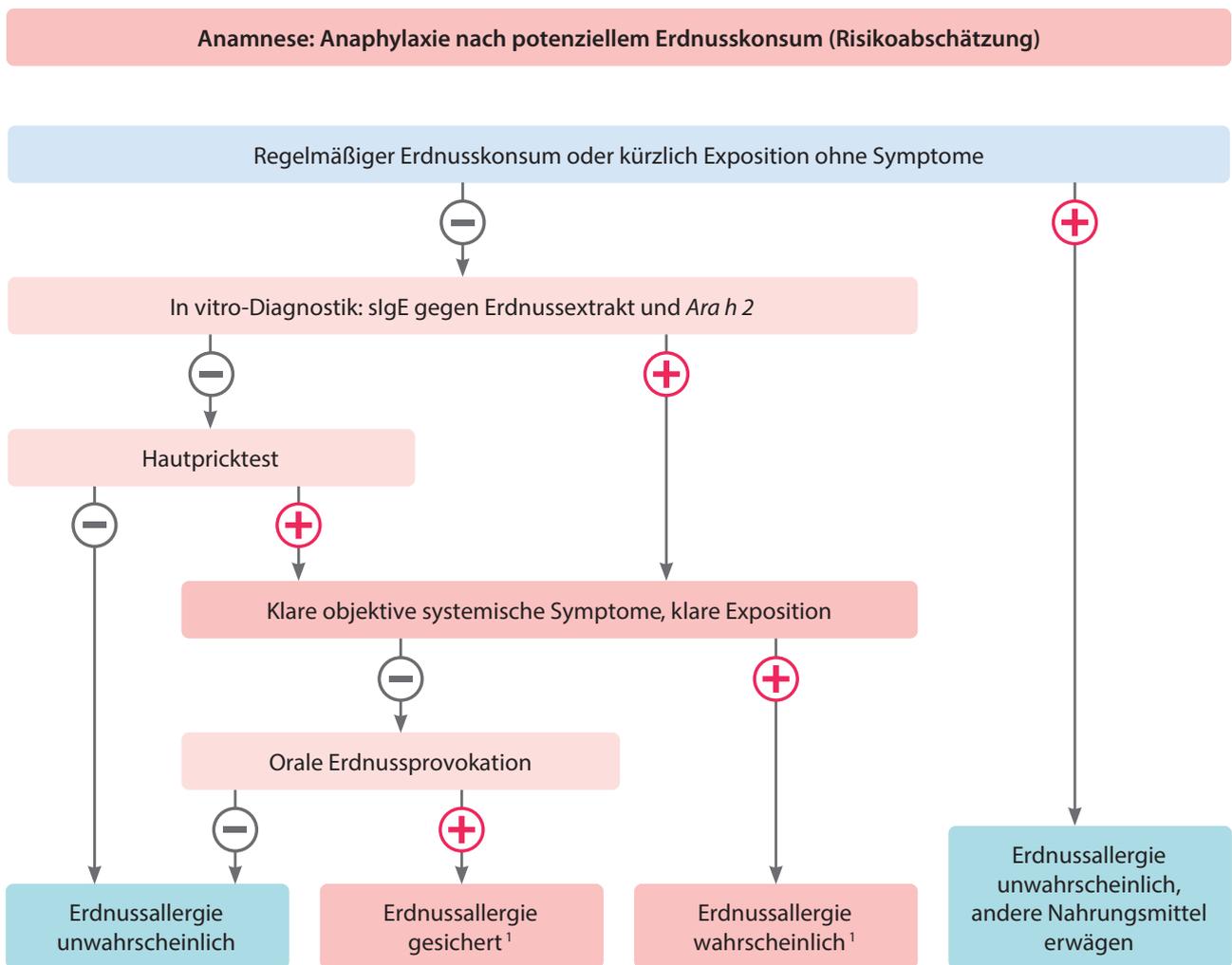


Asymptomatisch (normalerweise)	Lokale Reaktion (vorwiegend)	Lokale und systemische Reaktionen	Systemische Reaktionen
Ara h 5	Ara h 8	Ara h 9	Ara h 1 Ara h 2 Ara h 3 Ara h 6
Kreuzreaktivität		Risiko	
Zunehmende Kreuzreaktivität		Steigendes Risiko für schwerwiegende Symptome und Reaktionen	

**Abb. 15:** Allergenkomponenten der Erdnuss und deren Relevanz für allergische Reaktionen. Bis auf *Ara h 5* sind alle rekombinanten Allergene für die molekulare IgE-Diagnostik verfügbar.

Bei erhöhter sIgE-Serumkonzentration gegen Erdnussextrakt bietet allein die Komponenten-basierte IgE-Diagnostik die Möglichkeit, solche Patienten zu selektieren, die potenziell ein erhöhtes Risiko für fatale Konsequenzen nach Erdnussverzehr besitzen (siehe Abb. 16 und Tab. 7). Fällt lediglich der IgE-Nachweis auf *Ara h 8* positiv aus, spricht dies für das Vorliegen einer Pollen-assoziierten NMA mit zwar unangenehmen, jedoch nicht lebensbedrohlichen Symptomen eines OAS. Ein positiver Befund nach Stimulation mit den rekombinanten Hauptallergenen *Ara h 1*, *Ara h 2* und/oder *Ara h 6* deutet hingegen auf eine erhöhte Gefahr einer schweren anaphy-

laktischen Reaktion hin. Eine strikte Allergenvermeidung sowie die Versorgung des Patienten mit einem Notfallset inkl. Adrenalin-Autoinjektor sind in diesen Fällen empfehlenswert. Bei Patienten mit anamnestisch verlässlich dokumentierter systemischer Reaktion auf Erdnuss und nachgewiesener Sensibilisierung für die Risikoallergene kann in der Regel auf eine orale Nahrungsmittelprovokation zur Bestätigung der Allergie verzichtet werden.



<sup>1</sup> strikte Meidung, Notfallmedikamente rezeptieren

**Abb. 16:** Diagnostischer Algorithmus bei Soforttyp-Reaktionen nach potenziellem Erdnusskonsum (modifiziert nach Ref. 56).

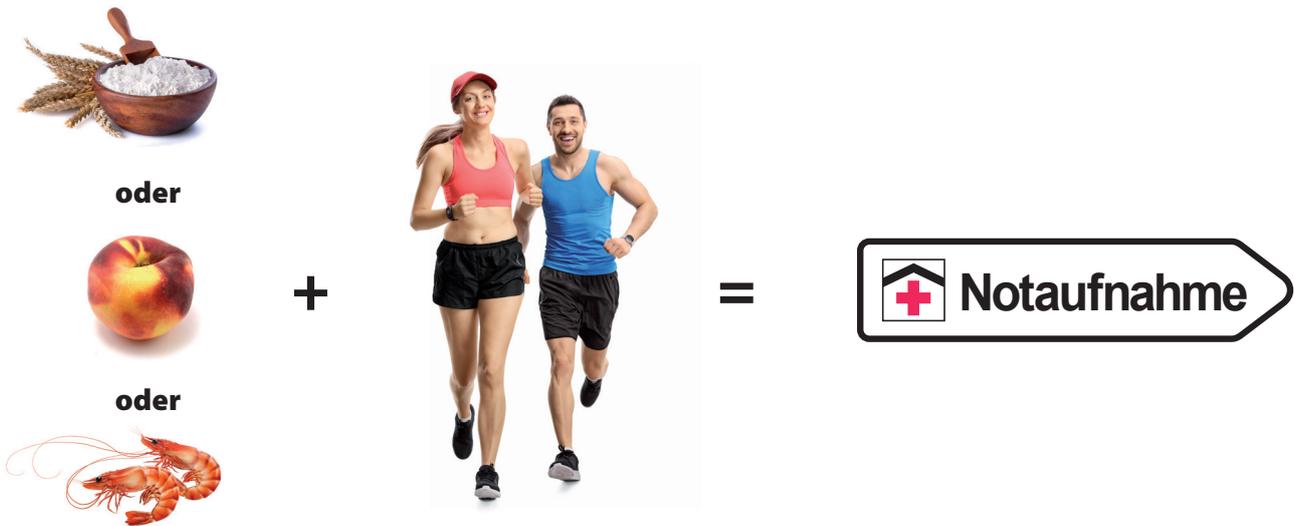
	Allergen	Proteinfamilie
<b>Erdnuss</b>	<i>Ara h 8</i>	PR-10
	<i>Ara h 9</i>	LTP
	<i>Ara h 1</i>	7S-Globulin, Speicherprotein
	<i>Ara h 2</i>	2S-Albumin, Speicherprotein
	<i>Ara h 3</i>	11S-Globulin, Speicherprotein
	<i>Ara h 6</i>	2S-Albumin, Speicherprotein
<b>Haselnuss</b>	<i>Cor a 1</i>	PR-10
	<i>Cor a 8</i>	LTP
	<i>Cor a 9</i>	11S-Globulin, Speicherprotein
	<i>Cor a 14</i>	2S-Albumin, Speicherprotein
<b>Baumnüsse</b>	<i>Ana o 3</i> , Cashewnuss	2S-Albumin, Speicherprotein
	<i>Ber e 1</i> , Paranuss	2S-Albumin, Speicherprotein
	<i>Jug r 3</i> , Walnuss	LTP
	<i>Jug r 1</i> , Walnuss	2S-Albumin, Speicherprotein
<b>Soja</b>	<i>Gly m 4</i>	PR-10
	<i>Gly m 5</i>	7S-Globulin, Speicherprotein
	<i>Gly m 6</i>	11S-Globulin, Speicherprotein
<b>Pfirsich</b>	<i>Pru p 1</i>	PR-10
	<i>Pru p 3</i>	LTP

**Tab. 7:** Liste der für eine Risikoabschätzung hinsichtlich anaphylaktischer Reaktionen zur Verfügung stehenden molekularen Allergene

### Nachweis einer nahrungsmittelabhängigen anstrengungsinduzierten Anaphylaxie

Eine Sonderform der NMA ist die **nahrungsmittelabhängige anstrengungsassoziierte Anaphylaxie** (engl. *food-dependent exercise induced anaphylaxis, FDEIA*), bei welcher Symptome wie Urtikaria, Flush, Dyspnoe, Angioödeme und Anaphylaxie nach Verzehr von Nahrungsmitteln nur in Verbindung mit körperlicher Belastung oder anderen Augmentationsfaktoren auftreten.<sup>62</sup> Die Intensität der Verstärkungsfaktoren kann individuell extrem variabel sein: Bei manchen Patienten ist ein ruhiger Spaziergang nach dem Essen ausreichend, um

eine FDEIA auszulösen; bei anderen führt erst intensive körperliche Aktivität wie Wettkampfsport zu der allergischen Reaktion. Es wird vermutet, dass die Anstrengung selbst zu einer Aktivierung von Mastzellen führt bzw. durch die Belastung die Darmbarriere gestört wird und somit vermehrt Allergene mit den Immunzellen der Darmmukosa in Kontakt treten, sodass dadurch die Induktion der allergischen Reaktion erleichtert wird.



Eine Vielzahl von Nahrungsmitteln wurde als Auslöser einer FDEIA beschrieben.<sup>63</sup> Bis vor wenigen Jahren gestaltete sich aufgrund der zahlreichen möglichen Allergene, der klinischen Variabilität und der Komplexität der möglichen Augmentationsfaktoren die Diagnose einer FDEIA mit der klassischen serologischen IgE-Diagnostik als äußerst schwierig. Erst mit Einführung der Komponenten-basierten IgE-Diagnostik gelang eine klare Diagnose der FDEIA mit eindeutiger Bestimmung des auslösenden Allergens (siehe Tab. 8 und Abb. 17).

#### Augmentationsfaktoren bei FDEIA

- Körperliche Aktivität, Sport
- Medikamenteneinnahme (v.a. Aspirin und andere NSAR)
- Alkoholverzehr
- Infekte
- Müdigkeit, Stress
- Hormonelle Faktoren (z.B. Menstruation)



Allergenquelle	Molekulare Allergen-Komponente bei Vorliegen einer FDEIA
Weizen	<i>Tri a 19</i>
Shrimps/ Meeresfrüchte	<i>Pen m 1</i>
Sojabohne	<i>Gly m 5</i>
Pfirsich	<i>Pru p 3</i>
Apfel	<i>Mal d 3</i>
Haselnuss	<i>Cor a 8</i>
Erdnuss	<i>Ara h 9</i>
Rotes Fleisch, Innereien	<i>α-Gal</i>

Tab. 8: Liste der für die Diagnostik einer FDEIA zur Verfügung stehenden molekularen Allergene

**Anamnese: Anaphylaxie, die verzögert nach Nahrungsaufnahme auftritt**  
(ggf. im Kontext mit Augmentationsfaktoren)

**In vitro-Diagnostik: sIgE gegen**

- $\omega$ -5-Gliadin und Gliadin bei Verdacht auf WDEIA
- Pru p 3 als Markerallergen bei Verdacht auf LTP-Sensibilisierung
- $\alpha$ -Gal bei Verdacht auf verzögerter Fleischallergie
- weitere Allergene abhängig vom auslösenden Nahrungsmittel



Hautpricktest mit Nativ-Mehlen (WDEIA), Schweinenniere/Cetuximab (verzögerte Fleischallergie) oder Nahrungsmittelextrakten



Orale Provokation mit körperlicher Belastung +/- ASS-Gabe in Notfallbereitschaft



**Diagnose einer FDEIA:**

- Diät Empfehlung
- Hinweise zur Vermeidung von Cofaktoren
- Verordnung eines Notfallsets

Anaphylaxie-Tagebuch,  
Reevaluation nach erneutem Ereignis,  
Verordnung eines Notfallsets

**Abb. 17:** Diagnostischer Algorithmus bei anamnestischen Verdacht auf FDEIA

Die am besten charakterisierte Form der FDEIA ist die **anstrengungsinduzierte Weizenallergie (WDEIA)**.<sup>64</sup> Während die WDEIA hauptsächlich bei Jugendlichen und Erwachsenen auftritt, entwickeln Kinder meist eine Weizenallergie vom Soforttyp (Prävalenz 9%), die sich aber in der Regel bis zum Schulalter auswächst und nur bei wenigen Patienten bis in das Erwachsenenalter erhalten bleibt (Prävalenz 0,4%). Im Gegensatz zur herkömmlichen Weizenallergie vom Soforttyp ist die Mehrheit der an einer WDEIA leidenden Patienten gegen das **Majorallergen omega-( $\omega$ -) 5-Gliadin (*Tri a 19*)** oder andere Gliadine ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -Gliadin) sensibilisiert. Da das  $\omega$ -5-Gliadin des Weizens ein wasserunlösliches Protein ist, ist es häufig in Weizenextrakten unterrepräsentiert. Dies führt dazu, dass auf  $\omega$ -5-Gliadin sensibilisierte Patienten aufgrund der sIgE-Bestimmung mit Gesamtextrakten ein falsch negatives Ergebnis erhalten. Bei entsprechendem anamnestischen Verdacht auf WDEIA sollte daher eine Bestimmung des sIgE gegen *Tri a 19* und/oder Gliadine erfolgen.<sup>65,66</sup>

Gliadine und Glutenine sind thermo- und verdauungsstabile Speicherproteine des Weizens und anderer Getreidesorten. Als **Glutene** zusammengefasst entsprechen sie 80% des Weizengesamtproteins. Aufgrund ihrer Struktur werden Gliadine durch Verdauungsenzyme des Magens und des Pankreas nur unvollständig gespalten und im Darm in geringem Umfang resorbiert. Daher sind große Proteinmengen oder Kofaktoren wie körperliche Anstrengung nötig, damit es zu einer erhöhten intestinalen Absorption der allergenen Komponenten und daraus resultierend zur Auslösung einer allergischen Reaktion kommt.





**Abb. 18:** Eine anaphylaktische Reaktion nach Verzehr von Leber oder anderen Innereien von Schwein und Rind kann durch das Allergen  $\alpha$ -Gal ausgelöst werden.

Eine weitere neuartige Form der FDEIA ist das  **$\alpha$ -Gal-Syndrom**. Der Begriff bezeichnet eine IgE-vermittelte Soforttyp-Allergie, die gegen das Disaccharid Galaktose- $\alpha$ -1,3-Galaktose ( $\alpha$ -Gal) gerichtet ist.<sup>67</sup> Diese Zuckerstruktur findet sich ubiquitär auf Glykoproteinen von Säugetieren – mit Ausnahme der Primaten und des Menschen, die evolutionär das zur Bildung von  $\alpha$ -Gal erforderliche Enzym verloren haben. Das Disaccharid ist daher für Menschen immunogen; der Kontakt des Immunsystems mit  $\alpha$ -Gal kann zur Produktion von spezifischen IgE-Antikörpern führen und eine Sensibilisierung im Sinne einer Soforttyp-Allergie zur Folge haben.<sup>68</sup>

Das  $\alpha$ -Gal-Syndrom als NMA äußert sich klinisch in einer **Unverträglichkeit von rotem Fleisch und Innereien** (z. B. Leber, Nieren) von Schwein, Lamm oder Wild. Ungewöhnlicherweise manifestieren sich die typischen Symptome wie Urtikaria, Angioödem, gastrointestinale Beschwerden oder Anaphylaxie nicht unmittelbar nach dem Verzehr, sondern erst nach einer Latenzphase von vier bis sechs Stunden,<sup>69</sup> sodass die Beschwerden häufig erst nachts oder früh morgens einsetzen. Die scheinbar paradoxe Verzögerung der allergischen

Reaktion ist wahrscheinlich dadurch begründet, dass die für die Freisetzung und Resorption des  $\alpha$ -Gal notwendigen Verdauungsprozesse des Fleisches im Darm einige Zeit in Anspruch nehmen. Allerdings muss nicht jeder Fleischkonsum bei betroffenen Patienten zu einer allergischen Reaktion führen. Bei Vorliegen einer FDEIA begünstigt jedoch die Herabsetzung der Toleranzschwelle des fakultativen Allergens durch die benannten Augmentationsfaktoren die Aufnahme einer die anaphylaktische Reaktion auslösenden, kritischen  $\alpha$ -Gal-Menge.<sup>70</sup> Da  $\alpha$ -Gal in Geflügelfleisch (z. B. Huhn, Pute) sowie in Fisch und Meeresfrüchten nicht enthalten ist, können diese Nahrungsmittel ohne Probleme verzehrt werden.



Abb. 19: Die Zecke (in Europa: *Ixodes ricinus*) spielt eine zentrale Rolle bei der Sensibilisierung gegen das Disaccharid Galaktose- $\alpha$ -1,3-Galaktose ( $\alpha$ -Gal).

#### CAVE

$\alpha$ -Gal repräsentiert als Bestandteil von **Gelatine**, das aus Schweine- und Rinderbindegewebe hergestellt wird, ein vielfach unentdecktes Allergen im Haushalt.<sup>71</sup> So können bei hochgradig sensibilisierten Patienten nach dem Verzehr einer großen Menge Gelatine-haltiger Süßigkeiten (z. B. Gummibärchen) von  $\alpha$ -Gal abhängige Soforttypreaktionen beobachtet werden.<sup>72</sup> Darüber hinaus wird  $\alpha$ -Gal in Gelatine-haltigen Medizinprodukten wie **kolloidalen Infusionslösungen** gefunden, sodass deren systemische Applikation bei sensibilisierten Personen ein Risikofaktor für möglicherweise fatale anaphylaktische Reaktionen darstellt.<sup>73</sup>

Außerdem wurden IgE-vermittelte anaphylaktische Sofortreaktionen gegen  $\alpha$ -Gal nach Applikation von Biologika wie dem Medikament **Cetuximab** beschrieben.<sup>74</sup> Bei diesem monoklonalen Antikörper, der in der Onkologie zur Therapie von Kolon- sowie Plattenepithelkarzinomen des Kopfes und des Halses parenteral verabreicht wird, findet sich eine Zuckerseitenkette, die  $\alpha$ -Gal enthält und somit ein immunogenes Epitop darstellt. Um lebensbedrohlichen Nebenwirkungen durch eine Infusion mit Cetuximab aufgrund einer systemischen anaphylaktischen Reaktion<sup>75</sup> vorzubeugen, werden heute alle Patienten vor einer Cetuximab-Gabe auf Sensibilisierung gegen  $\alpha$ -Gal getestet.<sup>76</sup>

Nach aktuellem Wissensstand wird **Zecken eine zentrale Rolle bei der primären Sensibilisierung gegen  $\alpha$ -Gal** zugeschrieben.<sup>77</sup> Es wird angenommen, dass die Zecken das  $\alpha$ -Gal entweder selbst produzieren können oder bei einer Blutmahlzeit an einem Kleinsäuger aufnehmen und bei einer der nächsten Mahlzeiten zusammen mit dem Speichel auf den Menschen übertragen. So konnte bei einem großen Teil von Waldarbeitern und Jägern im Südwesten Deutschlands, die regelmäßig von Zecken gestochen wurden,  $\alpha$ -Gal-spezifisches IgE in signifikanten Konzentrationen im Serum nachgewiesen werden. Gegenüber einer entsprechenden Vergleichspopulation wiesen diese Probanden ein erhöhtes Risiko für eine Sensibilisierung auf und berichteten gehäuft über allergische Reaktionen nach dem Verzehr von Fleisch von Säugetieren oder der Applikation von  $\alpha$ -Gal-haltigen Medikamenten.<sup>78</sup>

Die Diagnostik des  $\alpha$ -Gal-Syndroms umfasst neben einer detaillierten Anamnese den serologischen **Nachweis von sIgE gegen  $\alpha$ -Gal** sowie die anschließende Überprüfung der klinischen Relevanz einer Sensibilisierung gegen  $\alpha$ -Gal mittels Hauttest (Pricktest, Intradermaltest), Basophilen-Aktivierungstest<sup>79</sup> oder im Fall der Unverträglichkeitsprüfung von Nahrungsmitteln die Anwendung von oralen Expositionstestungen.<sup>80</sup> Der serologische Nachweis des  $\alpha$ -Gal-Syndroms ist nur unter Zuhilfenahme der molekularen IgE-Diagnostik möglich. Die Verwendung von Schweine- oder Rindfleischextrakten ist nicht zielführend, da das  $\alpha$ -Gal nicht in den Gesamtextrakten enthalten ist. Die rekombinante Allergiediagnostik hingegen ermöglicht die Kopplung des  $\alpha$ -Gal-Zuckerrestes an ein immunologisch inertes Trägerprotein, sodass dieses Epitop für den sIgE-Nachweis verwendet werden kann.

## Optimierung der Allergen-Auswahl bei spezifischer Immuntherapie (SIT)

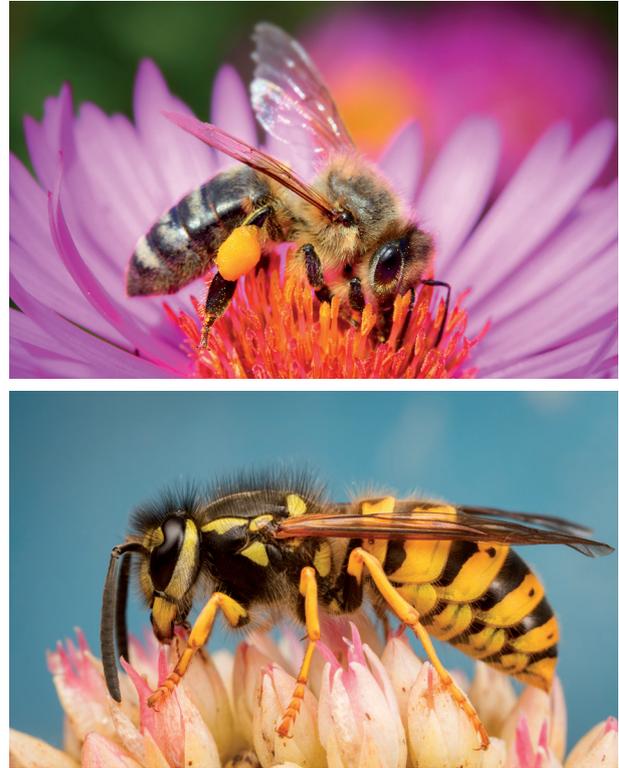
Die SIT ist die einzige Maßnahme, die den klinischen Verlauf der allergischen Erkrankung langfristig modulieren kann und die die Ursache der Allergie behandelt. Die SIT hat eine anhaltende Toleranzentwicklung gegen das die allergische Reaktion auslösende Allergen zum Ziel. Dazu wird das relevante Allergen als Extrakt entweder subkutan injiziert oder sublingual als Tablette verabreicht.

Durch die Möglichkeit der exakten Bestimmung der Anzahl und der Qualität der bei einem Patienten vorliegenden Sensibilisierungen hilft die molekulare IgE-Diagnostik dem Therapeuten bei der Entscheidung, ob jemand für eine Hyposensibilisierung überhaupt geeignet ist. Darüber hinaus ermöglicht sie es, die Zusammensetzung von Allergenextrakten für die SIT gezielter zu ermitteln. Diese sollten zu einem möglichst hohen Anteil die relevanten Hauptallergene enthalten, gegen die die betroffene Person reagiert.

### SIT bei Insektengiftallergie

Die Insektengiftallergie gehört zu den klassischen IgE-vermittelten Allergien und manifestiert sich häufig als schwere anaphylaktische Reaktion, die letal verlaufen kann. Die Häufigkeit systemischer Reaktionen in der europäischen Allgemeinbevölkerung beträgt zwischen 0,3% und 3,5%.<sup>81</sup> Unverträglichkeitsreaktionen gegen Insektengifte sind laut Anaphylaxie-Register somit die häufigste Ursache einer schweren anaphylaktischen Reaktion.<sup>82</sup> Eine Insektengiftallergie tritt überwiegend als **Bienen- oder Wespengiftallergie** auf. Seltener sind allergische Reaktionen durch einen Hummel-, Hornissen- oder Mückenstich.

Zur Behandlung der Insektengiftallergie steht für Patienten mit systemischen Reaktionen die SIT zur Verfügung, die mit hoher Wirksamkeit vor dem Auftreten erneuter anaphylaktischer Reaktionen schützt. Voraussetzung für die Einleitung dieser effektiven Therapie ist die exakte Identifizierung des die Anaphylaxie auslösenden Allergens. Gemäß der Leitlinie ist neben der Anamnese zur Stichreaktion der Nachweis von sIgE gegen Bienen- oder Wespengift mit Hilfe der Gesamtextrakte Grundlage der Diagnostik. Die sIgE-Bestimmung wird in der ersten Woche sowie ein zweites Mal etwa vier bis sechs Wochen nach dem Insektenstich empfohlen.<sup>83</sup>



**Abb. 20:** Echte Doppelsensibilisierung gegen das Gift von Honigbiene (*Apis mellifera*, oben) und Wespe (*Vespula vulgaris*, unten) oder Kreuzreaktivität aufgrund von CCD-Epitopen? Die exakte Beantwortung dieser Frage mit Hilfe der Komponenten-basierten IgE-Diagnostik ist Grundlage für eine effiziente SIT.

Die Aufschlüsselung der IgE-reaktiven Major- und Minorallergene mit Hilfe der molekularen IgE-Diagnostik optimiert das Therapieregime. Denn die Erfolgsaussichten bei einem Patienten mit primärer Sensibilisierung, der einen **Gesamtextrakt** mit den für ihn spezifischen Allergenkomponenten erhält, sind höher als bei einem Betroffenen, der nur gegenüber den Allergenkomponenten sensibilisiert ist, die auf einer Kreuzreaktion beruhen.

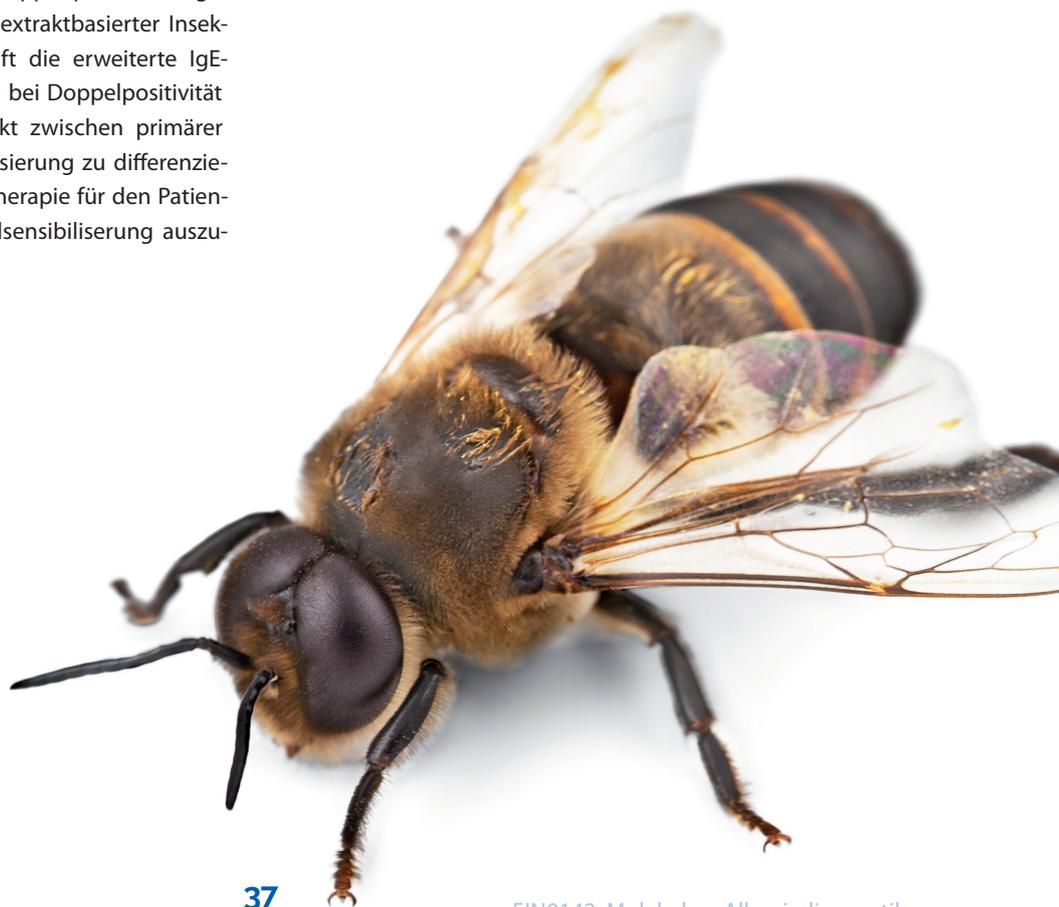


Im klinischen Alltag ergibt sich bei Verwendung der unfraktionierten Insektengiftpräparationen häufig die schwer zu interpretierende Befundkonstellation, dass sowohl Bienen- als auch Wespengift im Rahmen der sIgE-Messung ein positives Ergebnis zeigen. Diese Situation kann entweder durch eine echte Doppelsensibilisierung gegen Biene und Wespe hervorgerufen werden oder durch kreuzreaktive Bestandteile der jeweiligen Insektengiftextrakte bedingt sein. Diese Kreuzreaktivität kann einerseits auf strukturell verwandten, homologen Proteinen im Bienen- und Wespengift beruhen. Eine weitere Erklärung für das Auftreten von Kreuzreaktivitäten stellt das Vorhandensein von CCD (siehe Infokasten) auf Proteinkomponenten dar, gegen die IgE-Antikörper gebildet werden können.<sup>84</sup> Eine primäre Sensibilisierung auf CCD-Epitope kann auch durch den Kontakt mit CCD-positiven pflanzlichen Allergenen (z.B. Bromelain) hervorgerufen werden. In diesem Fall besteht die Möglichkeit einer Pseudo-Kreuzreaktivität mit den CCD auf den Insektengiftproteinen mit dem Risiko falsch positiver Ergebnisse für die Untersuchung auf Sensibilisierung gegen das zu untersuchende Insektengift.<sup>85</sup>

Die molekulare IgE-Diagnostik repräsentiert einen wichtigen Fortschritt für die Diagnostik der Insektengiftallergie. Die Verwendung rekombinant hergestellter, CCD-freier Insektengift-Komponenten (siehe Tab. 9) in der IgE-Diagnostik ermöglicht eine bessere Abgrenzung zwischen echter (genuiner) Doppelsensibilisierung und einer CCD- oder Protein-bedingten Kreuzreaktivität bei Patienten mit doppelpositiven sIgE-Testergebnissen aus konventioneller, extraktbasierter Insektengift-Testung.<sup>88</sup> Darüber hinaus hilft die erweiterte IgE-Diagnostik mit Allergenkomponenten bei Doppelpositivität gegen Bienen- und Wespengiftextrakt zwischen primärer Bienen- und/oder Wespengiftsensibilisierung zu differenzieren und somit die geeignete Immuntherapie für den Patienten im Fall einer Mono- bzw. Doppelsensibilisierung auszuwählen (siehe Abb. 21).

Viele Allergene sind Glykoproteine, die Kohlenhydratseitenketten tragen, welche Epitope für die Bindung von IgE-Antikörpern darstellen. Sie werden als **kreuzreaktive Kohlenhydratdeterminanten (engl. cross-reactive carbohydrate determinants, CCD)** bezeichnet und kommen in Insektengiften, Pollen, pflanzlichen Nahrungsmitteln, Gliedertieren und Mollusken vor.<sup>86,87</sup> CCD beinhalten oft Zuckerreste, wie sie in Säugetieren nicht vorkommen, daher besitzen sie auch eine ausgeprägte Immunogenität. Die IgE-Kreuzreaktionen gegen die CCD-Epitope stören häufig die diagnostische Präzision der sIgE-Bestimmung, da sie klinisch relevante Sensibilisierungen gegen Protein-epitope überlagern oder vortäuschen. Sensibilisierungen gegen die CCD spielen in den meisten Fällen klinisch keine Rolle.

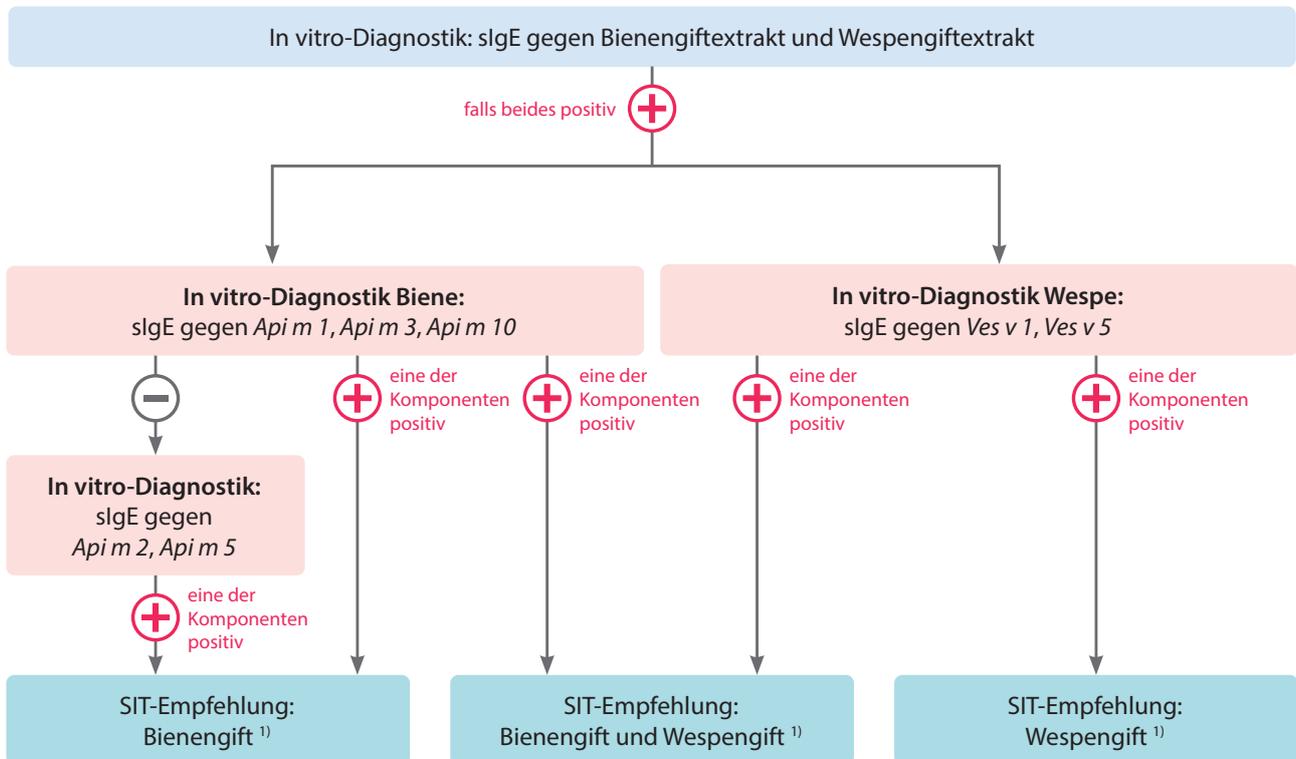
Zur Abklärung von CCD-Kreuzreaktionen im Rahmen der molekularen Allergiediagnostik steht die Kohlenhydrat-Determinante MUXF3 (Bromelain) zur Verfügung.



Allergenquelle	Allergenkomponente	Allergeneigenschaft
<b>Bienengift</b>	<i>Api m 1</i>	spezifischer Marker für Bienengift-Sensibilisierung
	<i>Api m 2</i>	Kreuzreaktion mit Wespe möglich
	<i>Api m 3</i>	spezifischer Marker für Bienengift-Sensibilisierung
	<i>Api m 5</i>	Kreuzreaktion mit Wespe möglich
	<i>Api m 10</i>	spezifischer Marker für Bienengift-Sensibilisierung
<b>Wespengift</b>	<i>Ves v 1</i>	spezifischer Marker für Wespengift-Sensibilisierung
	<i>Ves v 5</i>	spezifischer Marker für Wespengift-Sensibilisierung
<b>Insektengift u. a.</b>	<i>MUXF3 (CCD)</i>	Ausschluss von Kreuzreaktionen zwischen Bienen- und Wespengift, bei positivem Ergebnis der Testung von Gesamtextrakt aus Bienen- und Wespengift empfohlen

Tab. 9: Liste der für die Diagnostik der Insektengiftallergie zur Verfügung stehenden molekularen Allergene

### Therapieplanung (SIT) nach Anaphylaxie infolge eines Insektenstiches



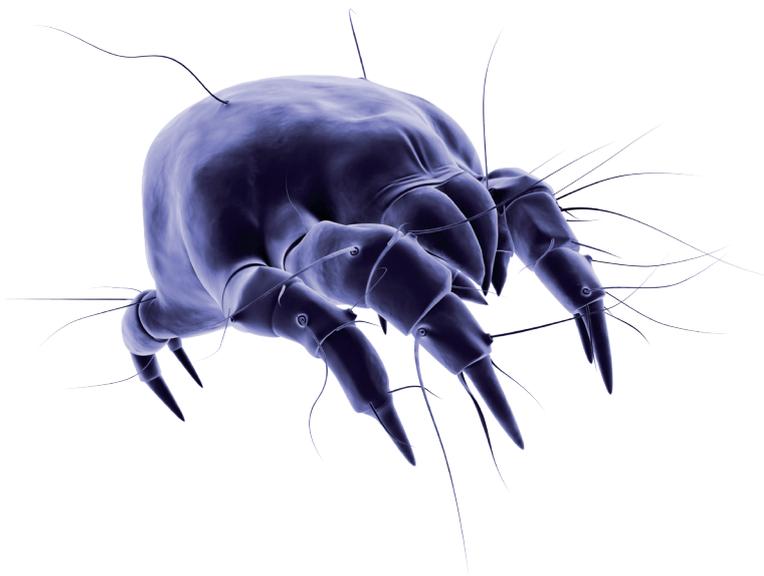
<sup>1)</sup> Bei Vorliegen einer Insektengiftallergie und vor Durchführung einer SIT sollte unbedingt der Tryptase-Spiegel im Serum bestimmt werden. (siehe auch Infokasten S. 39)

Abb. 21: Diagnostischer Algorithmus zur Ermittlung der Allergenauswahl für die Therapie (SIT) der Insektengiftallergie (modifiziert nach Ref. 89)

Leitliniengemäß sollte bei Vorliegen einer Insektengiftallergie und vor Durchführung einer SIT unbedingt der Tryptase-Spiegel bestimmt werden.<sup>83</sup> Eine hohe Basalkonzentration an **Gesamt-Tryptase** (größer 10 µg/l) deutet auf ein erhöhtes Risiko für schwere anaphylaktische Reaktionen hin, vor allem bei Allergien gegen Insektengifte und Medikamente.<sup>93,94</sup> Patienten mit erhöhter basaler Tryptase-Konzentration bedürfen einer besonders aufmerksamen Beobachtung während und auch nach einer SIT. Bei einigen Patienten ist eine lebenslange Behandlung nötig und die Versorgung mit einem Epinephrin-Autoinjektor (EpiPen®) ist dringend angeraten.



Eine dauerhaft erhöhte Konzentration an Gesamt-Tryptase kann eine abnorme Anhäufung von Mastzellen bei einer möglichen Mastozytose widerspiegeln. Bei einer rein kutanen Mastozytose liegt die Tryptase-Konzentration meist niedriger als 20 µg/l, bei einer systemischen Mastozytose hingegen beträgt sie oft mehr als 20 µg/l.<sup>95</sup> Erhöhte Tryptase-Konzentration konnten auch bei Patienten mit postinfektiösem Reizdarm nachgewiesen werden. In diesen Fällen entsteht durch die Infekt-getriggert Immunreaktion eine dauerhaft aktivierte Mastzellanhäufung in der Darmmukosa. In seltenen Fällen kann die Tryptase-Konzentration auch bei hämatologischen Erkrankungen und bei Hämodialyse erhöht sein, wobei allerdings ein normaler Tryptase-Wert eine myeloische Neoplasie nicht ausschließt.



Einige der im Bienengift identifizierten und charakterisierten Proteine wie *Api m 3* und *Api m 10* müssen als Majorallergene betrachtet werden, obwohl sie in den Gesamtextrakten nur in relativ geringen Mengen vorhanden sind.<sup>90</sup> Bienengiftallergiker, die ausschließlich gegen diese Komponenten reagieren, müssen bei der Auswahl der Giftextrakte für die SIT beachten, dass diese Allergene auch tatsächlich in ausreichender Konzentration in den therapeutischen Präparationen enthalten sind, da die Effizienz der SIT bei Fehlen dieser Proteine herabgesetzt sein könnte.<sup>91,92</sup>

### SIT bei Hausstaubmilbenallergie

Hausstaub ist in Europa der wichtigste Auslöser von allergischen Reaktionen. Als wichtigste Allergenquelle im Hausstaub wurden Milben identifiziert. Eine Allergie auf Hausstaubmilbe ist ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung eines Asthma bronchiale und bei ca. 18 % der Asthmatiker in Europa für klinische Symptome verantwortlich. Als Hauptauslöser einer Milbenallergie im Wohnbereich gelten Hausstaubmilben der Gattung *Dermatophagoides*, wobei in Europa die Art *D. pteronyssinus* und in Amerika die Art *D. farinae* vorherrscht.

Die SIT der Hausstaubmilbenallergie wird routinemäßig mit Allergenextrakten durchgeführt. Diese lassen sich aber nur schwer standardisieren (Fehlen von Major- und Minorallergenen möglich) und besitzen häufig eine schlechtere Qualität (Kontaminationen mit anderen Allergenquellen) als Insektengift- oder Pollenextrakte. Dies kann zu Schwierigkeiten bei der exakten Identifikation der relevanten Allergene und schlussendlich auch zu einer geringeren Wirksamkeit der SIT führen.<sup>96</sup> Die Verwendung von rekombinanten Allergenen für die sIgE-Bestimmung kann die Diagnostik der Hausstaubmilbenallergie entscheidend verbessern, da mit dieser Methodik sämtliche wichtigen Allergene - auch die möglicherweise in Extrakten unterrepräsentierten Allergenkomponenten - erfasst werden. Da die für die SIT eingesetzten Hausstaubmilbenextrakte nur auf die Hauptallergene Der p 1 und Der p 2 standardisiert sind und andere Allergene nur in unbestimmter oder unzureichender Menge enthalten sind, können mit der Komponenten-basierten IgE-Diagnostik jene gegen diese Majorallergene sensibilisierten Patienten ausgewählt werden, die für die SIT geeignet sind (siehe Tab. 10).

Allergenkomponente	Allergeneigenschaft
<i>Der p 1</i>	spezifischer Marker für <i>D. pteronyssinus</i> , kreuzreaktiv mit <i>Der f 1</i> aus <i>D. farinae</i>
<i>Der p 2</i>	spezifischer Marker für <i>D. pteronyssinus</i> , kreuzreaktiv mit <i>Der f 1</i> aus <i>D. farinae</i>
<i>Der p 10</i> (Tropomyosin)*	Nebenallergen, Kreuzreaktion mit Tropomyosin aus Insekten, Krustentieren und Weichtieren („Meeresfrüchte“)
<i>Der p 23</i>	spezifischer Marker für <i>D. pteronyssinus</i> , kreuzreaktiv mit <i>Der f 23</i> aus <i>D. farinae</i>
<i>Pen a 1</i> (Tropomyosin)*	Hauptallergen der Garnele, Kreuzreaktion mit Tropomyosin anderer wirbelloser Tiere

\* Eine dominante Sensibilisierung gegen *Der p 10* könnte auf eine Kreuzreaktion gegen *Pen a 1* und damit auf eine NMA gegen Meeresfrüchte hinweisen.

Tab. 10: Liste der für die Diagnostik der Hausstaubmilbenallergie zur Verfügung stehenden molekularen Allergene

### SIT bei Pollenallergie

Bei der klassischen IgE-Diagnostik gegen Pollen-Gesamtextrakte wird sowohl die Reaktivität gegen die Majorallergene, aber auch gegen die hoch-kreuzreaktiven Nebenallergene (Profiline) erfasst. Für eine erfolgreiche SIT sollten aber individuell die molekularen Markerallergene und Nebenallergene differenziert werden (siehe Tab. 11), da bei fehlender Sensibilisierung gegen die Hauptallergene aus Gräser-, Baum- und Kräuterpollen eine SIT wenig erfolgversprechend erscheint. Die exakte Differenzierung ist daher vor allem bei mehrfach-sensibilisierten Patienten wichtig, um die geeigneten Therapieallergene auswählen zu können.



Allergenquelle	Allergenkomponente	Allergeneigenschaft
Birke	<i>Bet v 1</i>	Hauptallergen, Marker auch für Hasel, Erle und Buche
Birke	<i>Bet v 2/Bet v 4</i>	Nebenallergene Birke, Marker für Kreuzreaktivität
Lieschgras	<i>Phl p 1/Phl p 5</i>	Hauptallergen, Marker für Gräserpollen-Sensibilisierung
Lieschgras	<i>Phl p 7/Phl p 12</i>	Nebenallergen Lieschgras, Marker für Kreuzreaktivität
Beifuss	<i>Art v 1</i>	Hauptallergen, Marker für Beifuss-Sensibilisierung
Ambrosie	<i>Amb a 1</i>	Hauptallergen, Marker für Ambrosie-Sensibilisierung
Olive	<i>Ole e 1</i>	Hauptallergen, Marker auch für Esche, Flieder und Liguster
Olive	<i>Ole e 7</i>	Nebenallergen, schwache Kreuzreaktivität
Olive	<i>Ole e 9</i>	Hauptallergen

Tab. 11: Liste der für die Diagnostik der Pollenallergie zur Verfügung stehenden molekularen Allergene

## Labordiagnostik der Typ I-Allergie "auf einen Blick"

### Basisdiagnostik

Parameter	Probenmaterial	Preis Selbstzahler	Preis Privatpatienten
Gesamt-IgE	Serum	14,57 Euro	16,76 Euro
ECP	Serum	18,57 Euro	21,54 Euro
Tryptase	Serum	33,66 Euro	33,66 Euro
Filaggrin-Genotyp*	EDTA oder Wangenschleimhautabstrich	69,95 Euro	113,95 Euro

\* nur mit Einwilligungserklärung für humangenetische Untersuchungen möglich

### Allergieprofile

Parameter	Probenmaterial	Preis Selbstzahler	Preis Privatpatienten
<b>Standardprofile</b>			
PräScreen Kinder IgE	Serum	116,56 Euro	134,08 Euro
PräScreen Erwachsene IgE	Serum	145,70 Euro	167,60 Euro
<b>Diagnosebezogene Profile</b>			
Aeroallergene	Serum	*	*
Ekzem, atopisch	Serum	*	*
Nahrungsmittel	Serum	*	*

\* Preis abhängig von der Zusammenstellung des Profils

### Allergenmischungen

Parameter	Probenmaterial	Preis Selbstzahler	Preis Privatpatienten
Aeroallergene	Serum	14,57 Euro	16,76 Euro
Nahrungsmittel	Serum	14,57 Euro	16,76 Euro
Berufsallergene	Serum	14,57 Euro	16,76 Euro

### Einzelallergene

Parameter	Probenmaterial	Preis Selbstzahler	Preis Privatpatienten
Baumpollen	Serum	14,57 Euro	16,76 Euro
Gräser-/Getreide-/Kräuterpollen	Serum	14,57 Euro	16,76 Euro
Insektengifte	Serum	14,57 Euro	16,76 Euro
Milben	Serum	14,57 Euro	16,76 Euro
Nahrungsmittel	Serum	14,57 Euro	16,76 Euro

Eine komplette Liste aller verfügbaren Profile, Mischungen und Einzelallergene findet sich in der Broschüre „Übersicht Allergene für die IgE-Diagnostik“ unter [www.ganzimmun.de](http://www.ganzimmun.de).

## Literatur

- 1 Sudowe, S. (2015) Klassifizierung von allergischen Reaktionen. *Allergo J* 24(2):16–18.
- 2 Hill, D.A. und Spergel, J.M. (2018) The atopic march: Critical evidence and clinical relevance. *Annals of allergy, asthma & immunology official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 120(2):131–137.
- 3 Shaker, M.S. et al. (2020) Anaphylaxis—a 2020 practice parameter update, systematic review, and Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 145(4):1082–1123.
- 4 Worm, M. et al. (2013) Causes and risk factors for anaphylaxis. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 111:44–50.
- 5 Wauters, R.H. et al. (2018) Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *BMJ Case Reports*:1–3.
- 6 Schuler IV, C.F. und Montejó, J.M. (2019) Allergic Rhinitis in Children and Adolescents. *Pediatric Clinics of North America* 66(5):981–993.
- 7 Holgate, S.T. et al. (2015) Asthma. *Nature reviews. Disease primers* 1:1–22.
- 8 Fuchs, O. et al. (2017) Asthma transition from childhood into adulthood. *The Lancet. Respiratory medicine* 5(3):224–234.
- 9 Weidinger, S. et al. (2018) Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers* 41.
- 10 Kim, J.P. et al. (2016) Persistence of atopic dermatitis (AD): A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 75(4):681–687.
- 11 Ashbaugh, A.G. und Kwatra, S.G. (2017) Atopic Dermatitis Disease Complications. In *Management of Atopic Dermatitis* (Fortson, E.A. et al., eds), pp. 47–55, Springer International Publishing.
- 12 Irvine, A.D. et al. (2011) Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *The New England journal of medicine* 365(14):1315–1327.
- 13 Valenta, R. et al. (2015) Food allergies: the basics. *Gastroenterology* 148(6):1120–31.
- 14 Price, A. et al. (2015) Oral Allergy Syndrome (Pollen-Food Allergy Syndrome). *Dermatitis* 26(2):78–88.
- 15 Agache, I. und Akdis, C.A. (2016) Endotypes of allergic diseases and asthma: An important step in building blocks for the future of precision medicine. *Allergology International* 65(3):243–252.
- 16 Soyer, O.U. et al. (2013) Mechanisms of peripheral tolerance to allergens. *Allergy* 68(2):161–170.
- 17 Turner, H. und Kinet, J.P. (1999) Signalling through the high-affinity IgE receptor FcεRI. *Nature* 402Supp:B24–30.
- 18 Elieh Ali Komi, D. und Bjermer, L. (2019) Mast Cell-Mediated Orchestration of the Immune Responses in Human Allergic Asthma: Current Insights. *Clinic Rev Allerg Immunol* 56(2):234–247.
- 19 Kaplan, A.P. und Kuna, P. (1998) Chemokines and the late-phase reaction. *Allergy* 53:27–32.
- 20 Acharya, K.R. und Ackerman, S.J. (2014) Eosinophil Granule Proteins: Form and Function. *J. Biol. Chem.* 289(25):17406–17415.
- 21 Saglani, S. und Lloyd, C.M. (2015) Novel concepts in airway inflammation and remodelling in asthma. *Eur Respir J* 46(6):1796–1804.
- 22 Ridolo, E. et al. (2016) Eosinophilic disorders of the gastrointestinal tract: an update. *Clin Mol Allergy* 14(17).
- 23 Kinoshita, Y. et al. (2019) Eosinophilic gastrointestinal diseases – Pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Allergology International* 68(4):420–429.
- 24 Venge, P. et al. (1999) Eosinophil cationic protein (ECP): molecular and biological properties and the use of ECP as a marker of eosinophil activation in disease. *Clin Exp Allergy* 29(9):1172–1186.
- 25 Eguiluz Gracia, I. et al. (2020) The need for clean air: The way air pollution and climate change affect allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 75(9):1–15.
- 26 Buters, J. et al. (2015) Ambrosia artemisiifolia (Traubenkraut) in Deutschland – aktuelles Vorkommen, allergologische Bedeutung und Maßnahmen zur Eingrenzung. *Allergo J* 24(4):18–30.
- 27 Röseler, S.T.M. et al. (2020) “New” inhalant plant allergens. *ALS* 401:1–10.
- 28 Lynch, S.V. und Boushey, H.A. (2016) The microbiome and development of allergic disease. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 16(2):165–171.
- 29 Maizels, R.M. et al. (2009) Regulation of pathogenesis and immunity in helminth infections. *Journal of Experimental Medicine* 206(10):2059–2066.
- 30 Hamid, F. et al. (2015) Helminth-Induced IgE and Protection Against Allergic Disorders. In *IgE Antibodies: Generation and Function* (Lafaille, J.J. and Curotto de Lafaille, M.A., eds), pp. 91–108, Springer International Publishing.
- 31 Głobińska, A. et al. (2018) Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: Diverse mechanisms of immune tolerance to allergens. *Annals of allergy, asthma & immunology official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 121(3):306–312.
- 32 Akdis, M. und Akdis, C.A. (2014) Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: Multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 133(3):621–631.

- Jacobsen, L. et al. (2007) Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 62(8):943–948.
- Valovirta, E. et al. (2018) Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 141(2):529–538.
- Purello-D'Ambrosio, F. et al. (2001) Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study. *Clin Exp Allergy* 31(8):1295–1302.
- Pajno, G.B. et al. (2001) Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 31(9):1392–1397.
- Cramer, R. (2013) The crux with a reliable in vitro and in vivo diagnosis of allergy. *Allergy* 68(6):693–694.
- van Hage, M. et al. (2017) ImmunoCAP assays: Pros and cons in allergology. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 140(4):974–977.
- Ruëff, F. et al. (2010) Hauttests zur Diagnostik von allergischen Soforttypreaktionen. *Allergo J* 19(6):402–415.
- Pomés, A. et al. (2018) WHO/IUIS Allergen Nomenclature: Providing a common language. *Molecular Immunology* 100:3–13.
- Worm, M. et al. (2014) 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 journal international* 23:1–16.
- McBride, J.K. et al. (2019) Purification and Characterization of Pathogenesis Related Class 10 Panallergens. *Foods (Basel, Switzerland)* 8(609).
- Kleine-Tebbe, J. et al. (2002) Severe oral allergy syndrome and anaphylactic reactions caused by a Bet v 1-related PR-10 protein in soybean, SAM22. *The Journal of allergy and clinical immunology* 110(5):797–804.
- Rodriguez-Perez, R. et al. (2003) Profilin is a relevant melon allergen susceptible to pepsin digestion in patients with oral allergy syndrome. *The Journal of allergy and clinical immunology* 111(3):634–639.
- Scheurer, S. et al. (2004) Strong allergenicity of Pru av 3, the lipid transfer protein from cherry, is related to high stability against thermal processing and digestion. *The Journal of allergy and clinical immunology* 114(4):900–907.
- Ma, Y. et al. (2006) Characterization of recombinant Mal d 4 and its application for component-resolved diagnosis of apple allergy. *Clinical and experimental allergy journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 36(8):1087–1096.
- Hauser, M. et al. (2012) Das Konzept der Pollen-Panallergene: Profilin und Polcalcine. *Allergo J.* 21(5):291–293.
- Hauser, M. et al. (2010) Panallergens and their impact on the allergic patient. *Allergy, asthma, and clinical immunology official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology* 61:1–14.
- Gamboa, P.M. et al. (2007) Two different profiles of peach allergy in the north of Spain. *Allergy* 62(4):408–414.
- Asero, R. et al. (2015) Prevalence and Clinical Relevance of IgE Sensitization to Profilin in Childhood: A Multicenter Study. *International archives of allergy and immunology* 168:25–31.
- Alvarado, M.I. et al. (2014) Profilin as a severe food allergen in allergic patients overexposed to grass pollen. *Allergy* 69(12):1610–1616.
- Salminen, T.A. et al. (2016) Lipid transfer proteins: classification, nomenclature, structure, and function. *Planta* 244(5):971–997.
- Zuidmeer, L. und van Ree, R. (2007) Lipid transfer protein allergy: primary food allergy or pollen/food syndrome in some cases. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 7(3):269–273.
- Richard, C. et al. (2007) Plant lipid transfer proteins (LTPs): biochemical aspect in panallergen-structural and functional features, and allergenicity. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 39(3):76–84.
- Verhoeckx, K.C.M. et al. (2015) Food processing and allergenicity. *Food and chemical toxicology an international journal published for the British Industrial Biological Research Association* 80:223–240.
- Lange, L. et al. (2014) Benefits and limitations of molecular diagnostics in peanut allergy: Part 14 of the series *Molecular Allergology*. *Allergo journal international* 23(5):158–163.
- Nicolaou, N. et al. (2010) Allergy or tolerance in children sensitized to peanut: prevalence and differentiation using component-resolved diagnostics. *J. Allergy Clin. Immunol.* 125:191-7.
- Sicherer, S.H. et al. (2010) US prevalence of self-reported peanut, tree nut, and sesame allergy: 11-year follow-up. *J. Allergy Clin. Immunol.* 125(6):1322–1326.
- Asarj, A. et al. (2010) IgE to peanut allergen components: relation to peanut symptoms and pollen sensitization in 8-year-olds. *Allergy* 65(9):1189–1195.
- Movérare, R. et al. (2011) Evaluation of IgE antibodies to recombinant peanut allergens in patients with reported reactions to peanut. *Int Arch Allergy Immunol* 156(3):282–290.
- Ballmer-Weber, B.K. et al. (2015) IgE recognition patterns in peanut allergy are age dependent: perspectives of the Euro-Prevall study. *Allergy* 70(4):391–407.
- Vasconcelos, M.J. et al. (2018) Food-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis. *Curr Treat Options Allergy* 5(2):166–180.

- Romano, A. et al. (2012) Lipid transfer proteins: the most frequent sensitizer in Italian subjects with food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clinical and experimental allergy journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 42(11):1643–1653.
- Scherf, K.A. et al. (2016) Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clinical and experimental allergy journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 46(1):10–20.
- Morita, E. et al. (2009) Food-dependent exercise-induced anaphylaxis -importance of omega-5 gliadin and HMW-gliadin as causative antigens for wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis-. *Allergology international official journal of the Japanese Society of Allergology* 58(4):493–498.
- Hofmann, S.C. et al. (2012) IgE detection to  $\alpha/\beta/\gamma$ -gliadin and its clinical relevance in wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergy* 67(11):1457–1460.
- Fischer, J. und Biedermann, T. (2016) Delayed immediate-type hypersensitivity to red meat and innards: current insights into a novel disease entity. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 141:38–44.
- Galili, U. (2013) Anti-Gal: an abundant human natural antibody of multiple pathogeneses and clinical benefits. *Immunology* 140(1):1–11.
- Commins, S.P. et al. (2014) Delayed clinical and ex vivo response to mammalian meat in patients with IgE to galactose- $\alpha$ -1,3-galactose. *J. Allergy Clin. Immunol.* 134(1):108–115.
- Fischer, J. et al. (2014) Galactose- $\alpha$ -1,3-galactose sensitization is a prerequisite for pork-kidney allergy and cofactor-related mammalian meat anaphylaxis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 134(3):755–759.
- Mullins, R.J. et al. (2012) Relationship between red meat allergy and sensitization to gelatin and galactose- $\alpha$ -1,3-galactose. *J. Allergy Clin. Immunol.* 129(5):1334–1342.
- Caponetto, P. et al. (2013) Gelatin-containing sweets can elicit anaphylaxis in a patient with sensitization to galactose- $\alpha$ -1,3-galactose. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 1(3):302–303.
- Uyttebroek, A. et al. (2014) Anaphylaxis to succinylated gelatin in a patient with a meat allergy: galactose- $\alpha$ (1, 3)-galactose ( $\alpha$ -gal) as antigenic determinant. *J. Clin. Anesth.* 26(7):574–576.
- Chung, C.H. et al. (2008) Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose- $\alpha$ -1,3-galactose. *The New England journal of medicine* 358(11):1109–1117.
- Pointreau, Y. et al. (2012) Fatal infusion reactions to cetuximab: role of immunoglobulin e-mediated anaphylaxis. *Journal of Clinical Oncology* 30(3):334–335.
- Dupont, B. et al. (2017) Utility of serum anti-cetuximab immunoglobulin E levels to identify patients at a high risk of severe hypersensitivity reaction to cetuximab. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 83(3):623–631.
- Commins, S.P. et al. (2011) The relevance of tick bites to the production of IgE antibodies to the mammalian oligosaccharide galactose- $\alpha$ -1,3-galactose. *J. Allergy Clin. Immunol.* 127(5):1286–93.
- Fischer, J. et al. (2017) Prevalence of type I sensitization to  $\alpha$ -gal in forest service employees and hunters. *Allergy* 72(10):1540–1547.
- Bircher, A.J. et al. (2017) Food allergy to the carbohydrate galactose- $\alpha$ -1,3-galactose ( $\alpha$ -gal): four case reports and a review. *Eur. J. Dermatol.* 27(1):3–9.
- Weins, A.B. et al. (2016) Particular features in the diagnosis and management of  $\alpha$ -Gal syndrome. *Allergo J. Int.* 25(8):251–255.
- Schäfer, T. (2009) Epidemiologie der Insektengiftallergie. *Allergo J* 18(5):353–358.
- Worm, M. et al. (2014) Triggers and treatment of anaphylaxis: an analysis of 4,000 cases from Germany, Austria and Switzerland. *Deutsches Arzteblatt international* 111(21):367–375.
- Przybilla, B. et al. (2011) Diagnose und Therapie der Bienen und Wespengiftallergie. *Allergo J*:318–339.
- Jappe, U. et al. (2006) In vitro hymenoptera venom allergy diagnosis: improved by screening for cross-reactive carbohydrate determinants and reciprocal inhibition. *Allergy* 61(10):1220–1229.
- Ebo, D.G. et al. (2004) Sensitization to cross-reactive carbohydrate determinants and the ubiquitous protein profilin: mimickers of allergy. *Clinical and experimental allergy journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 34(1):137–144.
- Brehler, R. et al. (2013) Cross-reacting carbohydrate determinants and hymenoptera venom allergy. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 13(4):360–364.
- Altmann, F. (2016) Coping with cross-reactive carbohydrate determinants in allergy diagnosis. *Allergo journal international* 25(4):98–105.
- Jakob, T. et al. (2017) Diagnostics in Hymenoptera venom allergy: current concepts and developments with special focus on molecular allergy diagnostics. *Allergo journal international* 26(3):93–105.
- Jakob, T. et al. (2017) Component resolved diagnostics for hymenoptera venom allergy. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 17(5):363–372.

90 Köhler, J. et al. (2014) Component resolution reveals additional major allergens in patients with honeybee venom allergy. *The Journal of allergy and clinical immunology* 133(5):1383-9.

91 Blank, S. et al. (2011) Api m 10, a genuine *A. mellifera* venom allergen, is clinically relevant but underrepresented in therapeutic extracts. *Allergy* 66(10):1322–1329.

92 Blank, S. et al. (2017) Component-resolved evaluation of the content of major allergens in therapeutic extracts for specific immunotherapy of honeybee venom allergy. *Human vaccines & immunotherapeutics* 13(10):2482–2489.

93 Haerberli, G. et al. (2003) Elevated basal serum tryptase and hymenoptera venom allergy: relation to severity of sting reactions and to safety and efficacy of venom immunotherapy. *Clinical and experimental allergy journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 33(9):1216–1220.

94 Kucharewicz, I. et al. (2007) Basal serum tryptase level correlates with severity of hymenoptera sting and age. *Journal of investigational allergology & clinical immunology* 17(2):65–69.

95 Schwartz, L.B. et al. (1995) The alpha form of human tryptase is the predominant type present in blood at baseline in normal subjects and is elevated in those with systemic mastocytosis. *The Journal of clinical investigation* 96(6):2702–2710.

96 Casset, A. et al. (2012) Varying allergen composition and content affects the *in vivo* allergenic activity of commercial *Dermatophagoides pteronyssinus* extracts. *International archives of allergy and immunology* 159(3):253–262.

#### Literaturtipp

Für vertiefende Studien zum Thema „Molekulare Allergiediagnostik“ empfehlen wir als Lektüre das gleichnamige Lehrbuch der Herausgeber Jörg Kleine-Tebbe und Thilo Jakob (Doi: [doi.org/10.1007/978-3-662-45221-9](https://doi.org/10.1007/978-3-662-45221-9), oder ISBN: 978-3-662-45220-2), erschienen im Springer-Verlag (Berlin, Heidelberg).

# Ansprechpartner

Bei der GANZIMMUN Diagnostics sind Sie gut beraten!

Ihre persönlichen Ansprechpartner zu allen Fragen:



## Kundenbetreuung

bei Fragen zu Service, Befund, (Express-)Versand etc.

Tel. +49 6131 7205-0

Fax +49 6131 7205-100

info@ganzimmun.de



## Wissenschaftlicher Außendienst

fordern Sie Ihre persönliche Betreuung an unter

Tel. +49 6131 7205-0



## GANZIMMUN-Akademie

bei Fragen rund um unsere Fachfortbildungen

Tel. +49 6131 7205-277

Fax +49 6131 7205-50277

seminar@ganzimmun.de



## Buchhaltung

bei Fragen zur Abrechnung von Privatpatienten

Tel. +49 6131 7205-132

bei Fragen zur Abrechnung von Kassenleistungen

Tel. +49 6131 7205-178

buchhaltung@ganzimmun.de



## Bestellung von kostenlosen Probennahme- und Versandmaterialien

Tel. +49 6131 7205-201

Fax +49 6131 7205-50208

bestellung@ganzimmun.de





GANZIMMUN Diagnostics ist ein humanmedizinisches Labor in Mainz, das seit Unternehmensgründung im Jahre 1998 stetig expandiert.

Durch eine hochmoderne technische Ausstattung in den Bereichen LC/MS, Zellkulturlabor, Next-Generation-Sequenzierung u.v.m. profitieren unsere internationalen Kunden von einem innovativen Dienstleistungsspektrum – von der klinisch-chemischen Diagnostik, Mikrobiologie, Molekularbiologie, Endokrinologie, Orthomolekularen bis hin zur spezialisierten Immundiagnostik.

Auch modernste technische Optionen der Befundübermittlung und einzigartige Service-Tools wie das selbstentwickelte Labormanagementsystem 2D-connect® und die GANZIMMUN-Akademie stehen unseren Einsendern zur Verfügung.

## Impressum

**Herausgeber**  
GANZIMMUN Diagnostics GmbH  
Hans-Böckler-Str. 109  
55128 Mainz

Tel. +49 6131 7205-0  
Fax +49 6131 7205-100  
[www.ganzimmun.de](http://www.ganzimmun.de)  
[info@ganzimmun.de](mailto:info@ganzimmun.de)

**Ärztlicher Leiter**  
Dr. med. Patrik Zickgraf

**Bildnachweis**  
Shutterstock, Adobe Stock

**Autoren**  
PD Dr. Stephan Sudowe  
Dr. Valeska Heib

**Unsere Webauftritte**  
Besuchen Sie uns

