

Komponentenbasierte Diagnostik von Nahrungsmittelallergien

Component-Resolved Diagnostics in the Investigation of Food Allergies

Autor

G. Wurpts

Institut

Klinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum RWTH Aachen

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1310149>
 Online-Publikation: 1.8.2012
 Akt Dermatol 2012; 38: 379–385
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Dr. med. Gerda Wurpts
 Klinik für Dermatologie
 und Allergologie
 Universitätsklinikum
 RWTH Aachen
 Pauwelsstraße 30
 52074 Aachen
 gwurpts@ukaachen.de

Zusammenfassung

Jeder Dritte in unserer Bevölkerung vermutet unter einer Nahrungsmittelallergie zu leiden, hieraus ergibt sich die Erfordernis einer aussagekräftigen, zeitsparenden und kostengünstigen Diagnostik. Die zunehmende Identifikation von Einzelallergenen und die Möglichkeit, ihr spezifisches IgE im Rahmen der komponentenbasierten Diagnostik nachzuweisen, hat die Rolle der In-vitro-Diagnostik hervorgehoben und ihre Sensitivität deutlich verbessert. Die Einteilung der

Allergene ist nicht mehr nur ihrem biologischen Ursprung nach möglich, sondern auch gemäß ihrer Struktur in Allergenfamilien, wodurch mögliche Kreuzreaktivitäten erklärt werden können. Zudem ergeben sich durch die neu identifizierten Einzelallergene Unterscheidungshilfen zwischen klinisch irrelevanter Sensibilisierung sowie klinisch relevanter Allergie. In diesem Artikel werden bedeutende Allergenfamilien sowie Beispiele der komponentenbasierten Diagnostik anhand verschiedener Nahrungsmittel präsentiert.

Einleitung

Bis zu 35% der Bevölkerung vermuten unter einer Nahrungsmittelallergie zu leiden, was sich in 1–11% der Fälle bestätigt. Diese Häufigkeit offenbart die Notwendigkeit einer aussagekräftigen, zeitsparenden und kostengünstigen Diagnostik [1,2]. Die Mehrzahl der Nahrungsmittelallergien wird durch die Bindung spezifischen IgEs an Nahrungsmittelproteine vermittelt. Die Symptomatik reicht von einem milden oralen Allergiesyndrom bis hin zu lebensbedrohlichen Anaphylaxien. Die Diagnostik umfasst neben der Anamnese üblicherweise den laborchemischen Nachweis des spezifischen IgEs, kutane Testungen sowie im Einzelfall orale Provokationen. Der Nachweis des spezifischen IgEs im Serum der Patienten erfolgte bislang mithilfe wässriger Gesamtallergenextrakte, welche relevante Allergene jedoch teils in unzureichender Menge enthalten, sodass die Sensitivität in vielen Fällen unzureichend ist. Diese Diagnostik hat in den letzten Jahren eine zunehmende Revolution erfahren. Es werden mehr und mehr einzelne Allergene identifiziert, welche im Weiteren mittels molekularbiologischer Methoden als Einzelallergene rekombinant hergestellt und der klinischen Routinediagnostik zugänglich werden. Diese sogenannte komponentenbasierte Diagnostik des spezifischen IgEs er-

laubt dem behandelnden Arzt in vielen Fällen eine bessere Einschätzung bezüglich möglicher Kreuzreaktivitäten, da die Einteilung der Allergene nicht mehr nur ihrem biologischen Ursprung nach möglich ist, sondern auch in gattungsübergreifende Proteinfamilien. Mit der Diagnose einer Nahrungsmittelallergie ist die klinische Relevanz einer diagnostizierten Sensibilisierung verbunden, hierzu ist in vielen Fällen eine orale Provokationstestung erforderlich, welche sehr kosten- und zeitaufwendig sowie mit dem Risiko schwerer allergischer Reaktionen verbunden ist. Daher ist es ein großes Ziel, Marker für schwere Anaphylaxien zu finden.

Ein gutes Beispiel hier ist eine Studie mit Seren apfelallergischer Patienten, die zudem auf die regionalen Unterschiede in Europa hinweist. So zeigten Apfelallergiker in den Niederlanden, Österreich und Italien eher mildere Symptome, insbesondere im Sinne eines oralen Allergiesyndroms in Verbindung mit einer Birkenpollenallergie bzw. einer Mal-d-1-Sensibilisierung, dem homologen Allergen des Apfels zu dem Bet v 1 der Birke. In Spanien reagierten die Patienten jedoch häufiger als in den anderen Regionen mit schweren Symptomen in Verbindung mit einer Pflirsichallergie bei einer Sensibilisierung gegen Mal d 3, dem nichtspezifischen Lipidtransferprotein (nsLTP) des Apfels [3].

In diesem Artikel sollen Beispiele für die klinische Anwendung dieser komponentenbasierten Diagnostik in der Abklärung von Nahrungsmittelallergien gegeben werden. Um dies besser verständlich zu machen, wird vorab das Grundprinzip der Allergenomenklatur und der Diagnostik erläutert sowie in der Allergologie bedeutende Proteinfamilien zum besseren Verständnis aufgeführt.

Nomenklatur der Allergene

Die Bezeichnung der Allergene beruht auf der biologischen Systematik der Allergenquellen. Die offizielle Bezeichnung beinhaltet die ersten drei Buchstaben der lateinischen Bezeichnung für die Gattung der Allergenquelle, nachfolgend den ersten Buchstaben der Spezies sowie eine Nummerierung in der Reihenfolge ihrer Entdeckung. Vorangestellt wird ein „n“ für native (aus der Natur gewonnene Allergene) oder ein „r“ für rekombinant bzw. in Mikroorganismen hergestellte Allergene.

Beispiel: r Bet v 1 = rekombinant **Betula verrucosa** 1

Verantwortlich für die systematische Namensgebung der Allergene ist das 1984 gegründete WHO/IUIS Allergen Nomenklatur Subkomitee, welches unter der Schirmherrschaft der WHO sowie des IUIS (International Union of Immunological Societies) arbeitet. Die offizielle Webseite des Komitees ist www.allergen.org [4–6].

Anwendungen der Einzelallergene in der In-vitro-Diagnostik

Zahlreiche Einzelallergene sind mittlerweile in der klinischen Routinediagnostik verfügbar, sie können entweder als Einzelallergen (Single-Plex) bzw. Mischung von Einzelallergenen bestimmt werden, darüber hinaus werden sie eingesetzt zur Sensitivitätsverbesserung der bisherigen Testextrakte durch gezieltes Spiken. Mithilfe von Multiplex-Methoden kann zudem eine große Anzahl von Einzelallergenen in einer kleinen Serumprobe semiquantitativ analysiert werden. So kann derzeit spezifisches IgE gegen 112 Einzelallergene auf dem ImmunoCAP® ISAC von Thermo Fisher bestimmt werden, einer Möglichkeit zu einem Screening bezüglich einer IgE-Sensibilisierung.

Bedeutende Allergenfamilien

Die nach dem derzeitigen Kenntnisstand im Bereich der Nahrungsmittelallergien bedeutenden Proteinfamilien werden im Weiteren dargestellt. Ihre Einteilung erfolgt anhand ihrer Struktur, hierdurch lassen sich Aussagen bezüglich ihrer Stabilität machen, aber auch zu möglichen Kreuzreaktivitäten [7].

Bet-v-1-Homologe

Die primäre Sensibilisierung hier erfolgt durch das Majorallergen der Birke Bet v 1, welches zu der „Pathogenesis-related protein family 10“ (PR-10) gehört. In Mitteleuropa sind 5–15% der Bevölkerung gegen Bet v 1 sensibilisiert, eine Bet-v-1-Sensibilisierung ist hier der häufigste Grund für eine Nahrungsmittelallergie im Jugend- und Erwachsenenalter [8]. Die Proteine sind aufgrund ihrer Struktur hitze- sowie säurelabil, daher sind die Symptome ihrer assoziierten Nahrungsmittelallergien überwiegend auf den Mundrachenraum begrenzt im Sinne eines oralen Allergiesyn-

Tab. 1 Beispiele für Bet-v-1-homologe Nahrungsmittelallergene.

Name	Herkunft
Act c 8	Goldene Kiwi
Act d 8	Grüne Kiwi
Act d 11	Grüne Kiwi
Api g 1	Sellerie
Ara h 8	Erdnuss
Cas s 1	Esskastanie
Cor a 1	Haselnuss
Dau c 1	Karotte
Fra a 1	Erdbeere
Gly m 4	Soja
Lyc e 4	Tomate
Mal d 1	Apfel
Pru ar 1	Aprikose
Pru av 1	Kirsche
Pru p 1	Pfirsich
Pyr c 1	Birne
Rub i 1	Himbeere
Vig i 1	Mungbohne

droms. Sie sind überwiegend leichter Natur, es kann jedoch auch in Einzelfällen zu bedrohlicheren örtlichen sowie systemischen Reaktionen kommen.

In der kutanen Diagnostik mittels Pricktestung ist die Prick-zu-Pricktestung mit frischen Nahrungsmitteln der Diagnostik mit kommerziellen Testextrakten überlegen [9]. Beispiele für Bet-v-1-homologe Nahrungsmittelallergene sind in **Tab. 1** aufgelistet.

Nicht-spezifische Lipidtransferproteine

Nicht-spezifische Lipidtransferproteine (nsLTPs) gehören zur Superfamilie der Prolamine, es handelt sich um pflanzliche Stressproteine, welche als Panallergene in Nahrungsmitteln, Pollen und Latex vorkommen. Klinisch relevante Sensibilisierungen werden überwiegend im Mittelmeerraum und in Spanien beobachtet. Durch ihre Hitze- und Säurestabilität sind sie in der Lage, primäre Sensibilisierungen im Gastrointestinaltrakt hervorzurufen. Der Hauptauslöser für eine solche primäre Sensibilisierung auf nsLTPs ist das Pru p 3 des Pfirsichs. **Pru p 3 gilt als Marker für eine nsLTP-Sensibilisierung** [10–13]. Ein weiteres Beispiel für eine klinisch relevante nsLTP-Sensibilisierung ist das Bäckerasthma, es sind ca. 60% der Patienten auf das Weizen-LTP Tri a 14 sensibilisiert [14].

Zur In-vivo-Diagnostik eignet sich zudem die Prick-zu-Pricktestung aus nativem Material, aufgrund der hohen Stabilität der Proteine.

Eine Sensibilisierung auf Pru p 3 gilt als Risikomarker für schwere allergische Reaktionen, ist jedoch nicht prädiktiv [15]. Für die Beratung der Patienten ist es wichtig zu wissen, dass es sowohl kreuzreaktive als auch spezies-spezifische Epitope der LTPs gibt und der Allergengehalt sich sehr unterscheidet in den verschiedenen Pflanzen sowie Pflanzenteilen. Die bedeutende Frage einer prädiktiven Aussage für klinisch relevante Sensibilisierungen bzw. schwere Anaphylaxien ist der bisherigen Studienlage zufolge eingeschränkt.

Wie eine italienische Studie zeigte, haben Patienten mit einer klinisch relevanten LTP-Sensibilisierung (hier untersucht auf Haselnuss, Walnuss, Erdnuss, Mais, Reis und Tomate) höhere spezifische IgE-Werte (Gesamtextrakt), der prädiktive Wert war jedoch limitiert. Für Pru p 3 zeigten die Patienten mit einer klinisch rele-

vanten Allergie auf Haselnuss, Walnuss und Pfirsich signifikant höhere Werte, für Mais, Reis und Tomate ergaben sich hier jedoch keine Unterschiede [16].

In einer spanischen Studie wurden 430 Patienten mittels einer Pricktestung auf Pru p 3 hinsichtlich einer LTP-Sensibilisierung gescreent. 12,3% zeigten eine LTP-Sensibilisierung. In dieser Subgruppe beschrieben 37,7% Beschwerden im Sinne einer Nahrungsmittelallergie nach Genuss von Lebensmitteln pflanzlichen Ursprungs, wobei 69,9% pollenallergisch waren. Die beschriebene Klinik war in 86% rein lokal, in 14% systemisch [12].

Oleosine

Lipophile Nahrungsmittelallergene, die sich häufig aufgrund der Verwendung überwiegend wässriger Allergenextrakte der Diagnostik entziehen.

Profiline

Profiline kommen in allen eukaryotischen Zellen vor und zeigen eine hohe Kreuzreaktivität. Erstmals als Allergen wurden Sie 1991 von Valenta et al. beschrieben. Die Profilin-Sensibilisierung verläuft überwiegend ohne eine entsprechende Klinik, Studien zur Aufklärung sind jedoch häufig dadurch erschwert, dass die Patienten zumeist Kosensibilisierungen haben u. a. zu Bet v 1 [17, 18].

Profiline werden z. B. als relevantes Allergen der Melone vermutet [19, 20].

Speicherproteine

Sie sind überwiegend stabil und machen einen großen Teil des Proteingehaltes in Nüssen, Hülsenfrüchten, Samen und Getreide aus [7].

Es werden unterschieden: 2S-Albumine aus der Prolaminfamilie sowie Globuline aus der Cupinsuperfamilie, hierzu gehören Viciline und Legumine.

Beispiele sind:

- Gly m 5 und 6 aus Soja
- Ara h 1, 2, 3 aus der Erdnuss
- Cor a 9 aus der Haselnuss
- Lup an 1 aus der Lupine

Kreuzreaktive Kohlenhydratdeterminanten

Es handelte sich hier um Zuckerseitenketten von Glykoproteinen, welche ebenfalls als Allergenepitope erkannt werden und für Kreuzreaktivitäten außerhalb der bekannten Proteinfamilien verantwortlich sind. Von großem Interesse ist dies beispielsweise in der Diagnostik von Insektengiftallergien. Im Falle diskrepanter Testergebnisse empfiehlt sich die Bestimmung des spezifischen IgEs gegen MUXF3 der reinen Kohlenhydratkette, welche dem Bromelain der Ananas entstammt.

Klinische Beispiele



Erdnuss

Die Erdnüsse (*Arachis*) gehören in die Gruppe der Schmetterlingsblütler aus der Familie der Hülsenfrüchte. Sie werden für den Genuss üblicherweise geröstet, frittiert oder gekocht, wobei der Röstprozess den Allergehalt der Erdnüsse erhöht [21]. Die Erdnuss enthält bis zu 32 verschiedene Proteine, wobei 18 davon spezifisches IgE binden können [22, 23]. Ihre Hauptallergene sind die Samenspeicherproteine aus der Gruppe der Viciline, Conglutinine und Glycine. Die erdnussallergischen Patienten

Tab. 2 Zuordnung von Erdnussallergenen zu Proteinfamilien.

Allergen	Allergenfamilie
Ara h 1	Vicilin, Speicherprotein
Ara h 2	Conglutin, Speicherprotein
Ara h 3/4 bzw. 3.02	Glycinin, Speicherprotein
Ara h 5	Profilin
Ara h 6/7	Conglutin, Speicherprotein
Ara h 8	Bet-v-1-homologes PR10-Protein
Ara h 9	nicht spezifisches Lipidtransferprotein
Ara h 10/11	Oleosine

Tab. 3 Zuordnung von Sojaallergenen zu Proteinfamilien.

Allergen	Allergenfamilie
Gly m 1	nsLTP
Gly m 2	Defensin
Gly m 3	Profilin
Gly m 4	Bet-v-1-Familie
Gly m 5	Vicilin, Speicherprotein
Gly m 6	Legumin, Speicherprotein

ten sind zumeist gegen mehrere der Erdnussallergene allergisch und selten gegen nur ein einzelnes [24].

Ara h 2 war in Studien 100% sensitiv und 96% spezifisch für die Diagnose einer Erdnussallergie im Gegensatz zu nicht klinisch relevant sensibilisierten Patienten [25]. Eine Polysensibilisierung gegen auch die anderen Speicherproteine Ara h 1 und 3 gilt als Hinweis für schwerere Reaktionen [26]. Wichtig zu beachten sind hier die großen regionalen Unterschiede der Majorallergene bei Erdnussallergikern. Für spanische Kinder stellt das LTP der Erdnuss, Ara h 9, ein bedeutsameres Majorallergen dar, als dies in New York oder Göteborg der Fall ist [27, 28].

Kreuzreaktivitäten mit anderen Leguminosen sind möglich [29–31]

Ara h 8 gehört in die Gruppe der Pathogenesis Related Proteins PR-10 und besitzt große Homologien zu Bet v 1. Dieses Allergen besitzt im Gegensatz zu den Speicherproteinen eine geringere Hitze- und Säurestabilität.

In **Tab. 2** findet sich eine Zuordnung von Erdnussallergenen zu den verschiedenen Proteinfamilien.

Soja

In **Tab. 3** findet sich eine Auflistung von deklarierten Sojaallergenen. Eine Sensibilisierung gegen die Speicherproteine Gly m 5 und 6 gilt als hinweisend für schwere Reaktionen. Wohingegen über Gly m 4 sojaallergische Patienten eher milde Reaktionen zeigten. Es gibt jedoch auch zahlreiche Berichte über schwere Anaphylaxien Gly-m-4-allergischer Patienten, auch bedingt durch den Genuss thermisch gering prozessierter Sojaprodukte [9, 32–35]

Haselnussallergie

Die Haselnussallergie stellt neben der Apfelallergie über das Bet-v-1-homologe Cor a 1 die häufigste birkenpollenkreuzallergene Nahrungsmittelallergie dar, kann jedoch auch primär erworben werden [15]. Für die Haselnuss sind bislang 8 Nahrungsmittelallergene identifiziert, neben Cor a 1, Cor a 2 (Profilin), Cor a 8 (LTP), Cor a 9 (Legumin), Cor a 11 (Vicilin), Cor a 12 (Oleosin), Cor a 13 und Cor a 14 (2S-Albumin).

Patienten mit einer Sensibilisierung gegen Cor a 1 weisen überwiegend ein orales Allergiesyndrom auf, eine Sensibilisierung gegen Cor a 8 zeigt häufiger Systemreaktionen. Cor a 9 spielt als Majorallergen in den USA eine wichtige Rolle und scheint bei Kindern ein relevantes Majorallergen zu sein [15].

Früchte

Die häufigsten Nahrungsmittelsensibilisierungen in Europa bestehen gemäß den Daten des EuroPrevall-Projektes gegen Pflirsche (5,4%), Äpfel (4,2%), Kiwi (3,6%), Bananen (2,5%) und Melonen (1,6%), wobei es hier jedoch große regionale Unterschiede gibt [36].

Apfel

Das Bet-v-1-homologe Majorallergen Mal d 1 des Apfels führt in erster Linie zu Beschwerden im Sinne eines oralen Allergiesyndroms. Wie Untersuchungen von Ebo et al. zeigen konnten, erlaubt Mal d 1 jedoch keine Diskriminierung zwischen einer klinisch irrelevanten Sensibilisierung im Gegensatz zu einer Allergie. Es deutete sich in seinen Untersuchungen nur an, dass Patienten mit einer klinisch nicht relevanten Sensibilisierung ein eher schmales Sensibilisierungsspektrum aufwiesen im Gegensatz zu den Allergikern [37].

Kiwi

Allergien gegen Kiwi treten als Kreuzallergien zu Birke, Gräserpollen und Latex auf, aber auch als Monosensibilisierungen. Es sind 11 Allergene der grünen Kiwifrucht über die IUIS deklariert (● **Tab. 4**). Eine Sensibilisierung gegen das Majorallergen Act d 1 gibt einen signifikanten Hinweis für eine Monosensibilisierung gegen Kiwi, wohingegen eine Act-d-7- bzw. Act-d-8-Sensibilisierung für eine pollenkreuzreaktive Sensibilisierung spricht. Die Sensitivität der extraktbasierten IgE-Diagnostik liegt bei lediglich 17%, im Vergleich zu einer Sensitivität von 77% bei Hinzunahme aller rekombinanten Allergene [38].

In der goldenen Kiwi ist der Act-d-1-Gehalt um das Fünzigfache reduziert, daher wird diese häufig besser vertragen [38, 39].

Pflirsich

Pflirsichallergien spielen insbesondere im mediterranen Raum eine bedeutende Rolle, wobei das Hauptallergen hier das nsLTP Pru p 3 darstellt. Weitere Allergene gemäß IUIS-Deklaration sind Pru p 1 (Bet v 1), Pru p 2 (Thraumatins-like protein, welche auch als Allergene in Kirsche und Paprika beschrieben wurden) und Pru p 4 (Profilin) [38].

Latex-assoziierte Nahrungsmittelallergene

30–40% der Latexallergiker sind auch gegen diverse Nahrungsmittel wie u. a. Avocado, Banane, Pflirsich, Papaya, Mango, Tomate, Paprika, Kartoffel, Kiwi und Esskastanie sensibilisiert, diese haben jedoch nur zu einem Teil eine klinische Relevanz. Der Einsatz der rekombinanten Latexallergene kann hier Hilfestellungen geben in der Abklärung des sogenannten „Latex-Frucht-Syndroms“. So findet sich eine Sensibilisierung gegen das Latexprofilin Hev b 8 als Hinweis für eine Kreuzreaktivität von Latex und Esskastanie, gegen Hev b 6.01/6.02 für Latex und Acerola, gegen Hev b 11 für Latex und Kiwi sowie gegen das Latex-ns-LTP Hev b 12 bei Pflirsich-LTP-Allergie. Diese Marker sind jedoch nicht beweisend für eine klinische Relevanz der Sensibilisierung [38, 40–42].

Tab. 4 Zuordnung von Kiwi-Allergenen zu Allergenfamilien.

Allergen	Allergenfamilie
Goldene Kiwi	
Act c 5	Kiwellin
Act c 8	Pathogenesis-related protein PR-10
Act c 10	nsLTP
Grüne Kiwi	
Act d 1	Cystein protease
Act d 2	Thraumatins-like protein
Act d 3	
Act d 4	Phytocystatin
Act d 5	Kiwellin
Act d 6	Pectin methylesterase Inhibitor
Act d 7	Pectin methylesterase
Act d 8	Pathogenesis-related protein PR-10
Act d 9	Profilin
Act d 10	nsLTP
Act d 11	Major latex protein

Gemüse

Die Prävalenz einer Sensibilisierung gegen Karotten (3,6%), Sellerie (3,5%) und Tomaten (3,3%) in Europa ist sehr hoch [36].

Sellerie

Eine Sellerieallergie tritt häufig im Rahmen einer Kreuzallergie gegen Birken- oder Beifußpollen auf. Eine primäre Selleriesensibilisierung wurde bislang nicht berichtet. In der Knollensellerie sind folgende Allergene beschrieben: Api g 1 (Bet-v-1-Homolog), Api g 4 (Profilin), Api g 5 (Glykoprotein, mit Korrelation zu dem CCD-Marker MUXF3).

Der Selleriegesamtextrakt im CAP hat eine Sensitivität von 67 bzw. 73%, dies lässt sich durch die komponentenbasierte Diagnostik (CRD) auf 88% verbessern [43, 44]. Wobei sich in der beschriebenen Studie kein Marker für schwere allergische Reaktionen auf Sellerie ausmachen ließ, es fiel jedoch auf, dass schwere Reaktionen insbesondere bei beifußsensibilisierten Patienten auftraten, wobei das Kreuzallergen hier bislang nicht beschrieben ist [38].

In Stangensellerie, bislang jedoch nicht im Knollensellerie ist zudem ein nsLTP-Protein beschrieben, das Api g 2, dessen klinische Relevanz noch unklar ist [15, 45, 46].

Karotte

Auch Allergien auf Karotten werden im Rahmen von Kreuzallergien zu Birken- und Beifußpollen gesehen, wobei bis zu 50% der Patienten systemische Reaktionen zeigen [38]. Von der IUIS gelistete Allergene sind hier Dau c 1 (Bet-v-1-Homolog), Dau c 4 (Profilin) und Dau c 5. Durch eine Bestimmung auch der rekombinanten Karottenallergene lässt sich die Sensitivität der CAP-Diagnostik von 82 auf 90% steigern. Die Majorallergene unterscheiden sich in den verschiedenen Regionen Europas, so sind die Isoformen von Dau c 1 das dominierende Majorallergen in Dänemark und der Schweiz, in Spanien hingegen das Profilin-Homolog Dau c 4. Eine Kosensibilisierung mit Beifuß zeigt einen Trend zu schwereren Reaktionen an [38, 47].

Tomate

Tomaten können zu unspezifischer Histaminliberation führen, aber auch Auslöser allergischer Reaktionen sein. Von der IUIS sind folgende Allergene gelistet: Lys e 1 (Profilin), Lys e 2, Lys e 3

(nsLTP), Lys e 4 (Bet-v-1-Familie). In einer spanischen Untersuchung, in der lediglich 16% der auf Tomaten sensibilisierten Patienten auch eine entsprechende Klinik angab, deutet sich an, dass die Tomaten-Sensibilisierungen häufig nicht mit einer entsprechenden Klinik einhergehen [38,48]. Vereinzelt sind schwere Reaktionen auf das nsLTP der Tomate beschrieben [38,49]. Insgesamt stellt die Tomate jedoch ein Gemüse mit komplexem Allergengehalt dar, so sind u. a. in dem Samen Speicherproteine enthalten, welche zu allergischen Reaktionen führen können [50]. Lyc e 1 und Lyc e 3 (Profilin und nsLTP) scheinen wesentliche Allergene bei den tomatenallergischen Patienten zu sein, wie sich aus Studien mit transgenen Tomaten, in denen Lyc e 1 und 3 reduziert exprimiert wurden, andeutet [38,51].

Kuhmilch/Hühnerei

Kuhmilchallergien treten am häufigsten im Kindesalter auf, gefolgt von Hühnereiallergien. Die Kuhmilchproteine bestehen zu 80% aus Kaseinen und zu 20% aus Molkenproteinen wie β -Lactoglobulin und α -Lactalbumin, wobei die Kaseine von Kuh-, Schaf- und Ziegenmilch in mehr als 85% identisch sind, sodass hier eine Kreuzreaktivität zu erwarten ist [52,53].

Gegen α -Lactalbumin (Bos d 4) sind bis zu 80% der Milchallergiker sensibilisiert. β -Lactoglobulin (Bos d 5) fehlt in humaner Milch, es sind 13–76% der Allergiker sensibilisiert. Bovines Serumalbumin (BSA, Bos d 6) spielt eine Rolle bei Milch- und Rindfleischallergien. Bovine Immunglobuline (Bos d 7) spielen selten eine Rolle als Auslöser für eine Kuhmilchallergie. Bos d 8 subsummiert verschiedene Kaseine (α 1-, α 2-, β - und κ -Kaseine), sie sind hitzestabil [54,55].

Bislang kann die komponentenbasierte Diagnostik nicht den Goldstandard der doppelblinden plazebokontrollierten oralen Provokation (DBPCFC) in der Diagnose einer Kuhmilchallergie ersetzen. Das Gleiche gilt für die Diagnose einer Hühnereiallergie. Hier sind die Hauptallergene das hitzestabile Ovomuroid (Gal d 1), Ovalbumin (Gal d 2), Ovotransferrin (Gal d 3) und Lysozym (Gal d 4), welche in erster Linie im Eiweiß enthalten sind. Spezifisches IgE gegen Gal d 1 (Ovomucoid) gilt als Risikofaktor für die Persistenz einer Hühnereiallergie [54,56,57].

Garnele

In einer Studie von Bauermeister, die Patienten mit einer Allergie auf die Nordseekrabbe untersuchte, zeigte sich eine Sensitivität von 97% für die extraktbasierte Diagnostik. Gegen das Majorallergen Cra c 1 (Tropomyosin) waren 68% der Garnelenallergiker sensibilisiert [58].

Galaktose- α -1,3-Galaktose („ α -Gal“)

Das Allergen ist in diesem Fall eine Zuckerstruktur, genauer eine Galaktose in α -1,3-Verknüpfung zu einer weiteren Galaktose, welche sich bei allen Säugetieren und Knorpelfischen findet, nicht aber bei Primaten. Erstmals auffällig wurde diese Struktur als Allergen nach Anaphylaxien auf den chimären monoklonalen Antikörper Cetuximab, wobei große regionale Unterschiede in der Häufigkeit der unerwünschten Reaktionen in den verschiedenen Regionen der USA auffielen. Der insbesondere in der Tumorthherapie eingesetzte Antikörper enthält an seinem Fab-Teil α Gal. Die Anaphylaxien traten bereits bei Erstgabe des Medikamentes auf, sodass eine Sensibilisierung auf anderem Wege angenommen werden muss [60]. α Gal wurde auch im Speichel von Zecken insbesondere *Amblyomma americanum* gefunden, sowie entsprechende Titeranstiege im Serum der Patienten nach Zeckenbissen. Dies könnte auch die insbesondere in den USA auf-

fälligen regionalen Unterschiede der α Gal-Sensibilisierung entsprechend der Verbreitung der Zecken erklären [61].

α Gal ist ein Auslöser vorrangig verzögerter Anaphylaxien, die Symptomatik beinhaltet häufig eine Urtikaria sowie Angioödeme. Auslösend ist entsprechend der Allergenverteilung neben dem hier beschriebenen Cetuximab rotes Fleisch, weißes Fleisch hingegen wird vertragen.

Die gängigen Pricktestlösungen zeigen eine geringe Sensitivität, sodass hier der komponentenbasierten Diagnostik ein großer Stellenwert zukommt [59–62].

Tri a 19

Ein großer Meilenstein in der Aufklärung ungeklärter Anaphylaxien war die Entdeckung des ω -5-Gliadins als Auslöser weizenmehlabhängiger Anstrengungsanaphylaxien sowie die Entdeckung und Einführung des rTri a 19 in die CAP-Diagnostik, welches sich bei ca. 80% der Patienten mit dieser Erkrankung nachweisen lässt. Bei diesen Patienten kann es nach Genuss von weizenmehlhaltigen Nahrungsmitteln und nachfolgender körperlicher Anstrengung bzw. nachfolgender Einnahme von Analgetika zu schweren Anaphylaxien kommen [63].

Resümee

Die komponentenbasierte Diagnostik bringt das Verständnis der Nahrungsmittelallergien in eine ganz neue Dimension und ist vielversprechend für die Zukunft. Bislang ungeklärte Anaphylaxien oder nur durch aufwendige und gefährliche Provokationen entdeckte Allergene wie ω -5-Gliadin oder Galaktose- α -1,3-Galaktose können identifiziert werden. Zudem besteht in vielen Fällen die Möglichkeit, zwischen klinisch stummen bzw. Sensibilisierungen mit geringem Risiko für den Patienten und einer Gefährdung für schwere Anaphylaxien zu unterscheiden, wie das Beispiel der Erdnuss zeigt.

Abkürzungen

CCD	Kreuzreagierende Kohlenhydratdeterminanten
CRD	Komponentenbasierte Diagnostik
DBPCFC	doppelblinde, plazebokontrollierte Nahrungsmittelprovokation
nsLTP	nicht-spezifische Lipidtransferproteine
LTP	Lipidtransferproteine
PR-10	„pathogenesis-related-proteins“ der Gruppe 10
IUIS	International Union of Immunological Societies
WHO	World Health Organization

Interessenkonflikt

Die Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Abstract

Component-Resolved Diagnostics in the Investigation of Food Allergies

Food allergies are very common. Therefore, there is a great need for accurate and timesaving diagnostic tools. Recently, component-resolved diagnostics (CRD) of allergen specific IgE have been introduced. CRD is based on new findings on the biological structure of single allergens improving the sensitivity of in vitro diagnostics. Allergens can be grouped in protein families giving insights into possible cross-reactivity and helping to distinguish between clinically relevant and irrelevant sensitisations. In this article important protein families and examples for CRD in clinical practice are presented.

Literatur

- Rona RJ et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120 (Suppl. 03): 638–646
- Zuidmeer L et al. The prevalence of plant food allergies: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121 (Suppl. 05): 1210–1218
- Fernandez-Rivas M et al. Apple allergy across Europe: how allergen sensitization profiles determine the clinical expression of allergies to plant foods. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118 (Suppl. 02): 481–488
- King TP et al. Allergen nomenclature. WHO/IUIS Allergen Nomenclature Subcommittee. *Int Arch Allergy Immunol* 1994; 105 (Suppl. 03): 224–233
- Marsh DG et al. Allergen nomenclature. *Bull World Health Organ* 1986; 64 (Suppl. 05): 767–774
- Kleine-Tebbe J, Ollert M, Jakob T. Nomenklatur, Proteinfamilien, Datenbanken und potenzieller Nutzen. *Allergo Journal* 2010; 19: 390–394
- Kleine-Tebbe J, Meißner A, Jappe U et al. Allergenfamilien und molekulare Diagnostik IgE-vermittelter Nahrungsmittelallergien: von der Theorie zur Praxis. *Allergo Journal* 2010; 19: 251–263
- Kleine-Tebbe J, Ballmer-Weber BK, Breiteneder H et al. Bet v 1 und Homologe – Verursacher der Baumpollenallergie und birkenpollen-assoziiierter Kreuzreaktionen. *Allergo Journal* 2010; 19: 462–463
- Henzgen M, Vieths S, Reese I et al. Nahrungsmittelallergien durch immunologische Kreuzreaktionen. Leitlinie der Arbeitsgruppe Nahrungsmittelallergie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI) und des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (ÄDA). *Allergo Journal* 2004; 14: 48–59
- Fernández-Rivas M, González-Mancebo E, Rodríguez-Pérez R et al. Clinically relevant peach allergy is related to peach lipid transfer protein, Pru p 3, in the Spanish population. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112 (Suppl. 04): 789–795
- Petersen A, Scheurer S. Stabile pflanzliche Nahrungsmittelallergene: Lipid-Transfer-Proteine. *Allergo Journal* 2011; 20: 384–386
- González-Mancebo E, González-de-Olano D, Trujillo MJ et al. Prevalence of sensitization to lipid transfer proteins and profilins in a population of 430 patients in the south of Madrid. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011; 21 (Suppl. 04): 278–282
- Pastorello EA, Farioli L, Pravettoni V et al. The major allergen of peach (*Prunus persica*) is a lipid transfer protein. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103 (Suppl. 03): 520–526
- Zuidmeer L, van Ree R. Lipid transfer protein allergy: primary food allergy or pollen/food syndrome in some cases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7 (Suppl. 03): 269–273
- Ballmer-Weber BK. Hot Topic: Molekulare Diagnostik bei Nahrungsmittelallergie. *Wuppertal: Allergo Update*; 2012
- Asero R, Arena A, Cecchi L et al. Are IgE levels to foods other than rosaceae predictive of allergy in lipid transfer protein-hypersensitive patients? *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 155 (Suppl. 02): 149–154
- Pauli G, Oster JP, Deviller P et al. Skin testing with recombinant allergens rBet v 1 and birch profilin, rBet v 2: diagnostic value for birch pollen and associated allergies. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97 (Suppl. 05): 1100–1109
- Santos A, van Ree R. Profilins: mimickers of allergy or relevant allergens? *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 155 (Suppl. 03): 191–204
- Rodriguez-Perez R, Crespo JF, Rodríguez J et al. Profilin is a relevant melon allergen susceptible to pepsin digestion in patients with oral allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111 (Suppl. 03): 634–639
- López-Torrejón G, Crespo JF, Sánchez-Monge R et al. Allergenic reactivity of the melon profilin Cuc m 2 and its identification as major allergen. *Clin Exp Allergy* 2005; 35 (Suppl. 08): 1065–1072
- Beyer K, Morrow E, Li XM et al. Effects of cooking methods on peanut allergenicity. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107 (Suppl. 06): 1077–1081
- Dean TP. Immunological responses in peanut allergy. *Clin Exp Allergy* 1998; 28 (Suppl. 01): 7–9
- Scurlock AM, Burks AW. Peanut allergenicity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93 (Suppl. 05): 12–S18
- Shreffler WG et al. Microarray immunoassay: association of clinical history, in vitro IgE function, and heterogeneity of allergenic peanut epitopes. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113 (Suppl. 04): 776–782
- Nicolaou N, Murray C, Belgrave D et al. Quantification of specific IgE to whole peanut extract and peanut components in prediction of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127 (Suppl. 03): 684–685
- Astier C, Morisset M, Roitel O et al. Predictive value of skin prick tests using recombinant allergens for diagnosis of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118 (Suppl. 01): 250–256
- Vereda A, van Hage M, Ahlstedt S et al. Peanut allergy: Clinical and immunologic differences among patients from 3 different geographic regions. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127 (Suppl. 03): 603–607
- Lauer I, Dueringer N, Pokoj S et al. The non-specific lipid transfer protein, Ara h 9, is an important allergen in peanut. *Clin Exp Allergy* 2009; 39 (Suppl. 09): 1427–1437
- Barre A, Borges JP, Rouge P. Molecular modelling of the major peanut allergen Ara h 1 and other homotrimeric allergens of the cupin superfamily: a structural basis for their IgE-binding cross-reactivity. *Biochimie* 2005; 87 (Suppl. 06): 499–506
- Wensing M, Knulst AC, Piersma S et al. Patients with anaphylaxis to peanut have peanut allergy caused by cross-reactive IgE to vicilin (Ara h 1). *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111 (Suppl. 02): 420–424
- Dooper MM, Plassen C, Holden L et al. Immunoglobulin E cross-reactivity between lupine conglutins and peanut allergens in serum of lupine-allergic individuals. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19 (Suppl. 04): 283–291
- Holzhauser T, Wackermann O, Ballmer-Weber BK et al. Soybean (Glycine max) allergy in Europe: Gly m 5 (beta-conglycinin) and Gly m 6 (glycinin) are potential diagnostic markers for severe allergic reactions to soy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123 (Suppl. 02): 452–458
- Kosma P, Sjölander S, Landgren E et al. Severe reactions after the intake of soy drink in birch pollen-allergic children sensitized to Gly m 4. *Acta Paediatr* 2011; 100 (Suppl. 02): 305–306
- Nicolaou N, Custovic A. Molecular diagnosis of peanut and legume allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011; 11 (Suppl. 03): 222–228
- Kleine-Tebbe J, Vieths S, Franke S et al. Schwere allergische Reaktionen auf Sojaweiweiß-haltiges Diätpulver durch IgE-vermittelte Kreuzreaktionen bei ausgeprägter Bet v-1 Sensibilisierung. *Allergo Journal* 2001; 10: 154–159
- Burney P, Summers C, Chinn S et al. Prevalence and distribution of sensitization to foods in the European Community Respiratory Health Survey: a EuroPrevall analysis. *Allergo* 2010; 65 (Suppl. 09): 1182–1188
- Ebo DG, Bridts CH, Verweij MM et al. Sensitization profiles in birch pollen-allergic patients with and without oral allergy syndrome to apple: lessons from multiplexed component-resolved allergy diagnosis. *Clin Exp Allergy* 2010; 40 (Suppl. 02): 339–347
- Ballmer-Weber BK, Hoffmann-Sommergruber K. Molecular diagnosis of fruit and vegetable allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011; 11 (Suppl. 03): 229–235
- Bublin M, Mari A, Ebner C et al. IgE sensitization profiles toward green and gold kiwifruits differ among patients allergic to kiwifruit from 3 European countries. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114 (Suppl. 05): 1169–1175
- Rihs HP, Ruëff F, Lundberg M et al. Relevance of the recombinant lipid transfer protein of *Hevea brasiliensis*: IgE-binding reactivity in fruit-allergic adults. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97 (Suppl. 05): 643–649
- Raulf-Heimsoth M. Latexallergene: Sensibilisierungsquellen und Einzelallergenprofile erkennen. *Allergo Journal* 2011; 20: 241–243

- 42 Raulf-Heimsoth M, Stark R, Sander I et al. Anaphylactic reaction to apple juice containing acerola: cross-reactivity to latex due to prohevein. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109 (Suppl. 04): 715–716
- 43 Ballmer-Weber BK, Vieths S, Lüttkopf D et al. Celery allergy confirmed by double-blind, placebo-controlled food challenge: a clinical study in 32 subjects with a history of adverse reactions to celery root. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106 (Suppl. 02): 373–378
- 44 Bauermeister K, Ballmer-Weber BK, Bublin M et al. Assessment of component-resolved in vitro diagnosis of celeriac allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124 (Suppl. 06): 1273–1281
- 45 Gadermaier G, Hauser M, Egger M et al. Sensitization prevalence, antibody cross-reactivity and immunogenic peptide profile of Api g 2, the non-specific lipid transfer protein 1 of celery. *PLoS One* 2011; 6 (Suppl. 08): e24150
- 46 Gadermaier G, Egger M, Girbl T et al. Molecular characterization of Api g 2, a novel allergenic member of the lipid-transfer protein 1 family from celery stalks. *Mol Nutr Food Res* 2011; 55 (Suppl. 04): 568–577
- 47 Ballmer-Weber BK, Skamstrup Hansen K, Sastre J et al. Component-resolved in vitro diagnosis of carrot allergy in three different regions of Europe. *Allergy* 2012; 67 (Suppl. 06): 758–766
- 48 Larramendi CH, Ferrer A, Huertas AJ et al. Sensitization to tomato peel and pulp extracts in the Mediterranean Coast of Spain: prevalence and co-sensitization with aeroallergens. *Clin Exp Allergy* 2008; 38 (Suppl. 01): 169–177
- 49 Asero R, Mistrello G, Amato S. Anaphylaxis caused by tomato lipid transfer protein. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2011; 43 (Suppl. 04): 125–126
- 50 Bässler OY, Weiss J, Wienkoop S et al. Evidence for novel tomato seed allergens: IgE-reactive legumin and vicilin proteins identified by multidimensional protein fractionation-mass spectrometry and in silico epitope modeling. *J Proteome Res* 2009; 8 (Suppl. 03): 1111–1122
- 51 Le LQ, Mahler V, Scheurer S et al. Yeast profilin complements profilin deficiency in transgenic tomato fruits and allows development of hypoallergenic tomato fruits. *FASEB J* 2010; 24 (Suppl. 12): 4939–4947
- 52 Sieber R. Allergene in der Milch. *Allergologie* 2000; 23: 5–12
- 53 Senti G, Leser C, Wal J-M et al. Status asthmaticus und Anaphylaxie bei einem Erwachsenen mit hochgradiger Kuhmilchallergie. In: Wüthrich B, Werfel T. *Nahrungsmittel und Allergie*. Band 3. München: Dustri; 2010
- 54 Fiocchi A, Bouygue GR, Albarini M et al. Molecular diagnosis of cow's milk allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011; 11 (Suppl. 03): 216–221
- 55 Rüter B, Trégoat V, M'rabet L et al. Characterization of T cell epitopes in alphas1-casein in cow's milk allergic, atopic and non-atopic children. *Clin Exp Allergy* 2006; 36 (Suppl. 03): 303–310
- 56 Ott H, Baron JM, Heise R et al. Clinical usefulness of microarray-based IgE detection in children with suspected food allergy. *Allergy* 2008; 63 (Suppl. 11): 1521–1528
- 57 Caubet JC, Kondo Y, Urisu A et al. Molecular diagnosis of egg allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011; 11 (Suppl. 03): 210–215
- 58 Bauermeister K, Wangorsch A, Garoffo LP et al. Generation of a comprehensive panel of crustacean allergens from the North Sea Shrimp Crangon crangon. *Mol Immunol* 2011; 48: 1983–1992
- 59 Commins SP, Satinover SM, Hosen J et al. Delayed anaphylaxis, angioedema, or urticaria after consumption of red meat in patients with IgE antibodies specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123 (Suppl. 02): 426–433
- 60 Chung CH, Mirakhur B, Chan E et al. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *N Engl J Med* 2008; 358 (Suppl. 11): 1109–1117
- 61 Commins SP, James HR, Kelly LA et al. The relevance of tick bites to the production of IgE antibodies to the mammalian oligosaccharide galactose-alpha-1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127 (Suppl. 05): 1286–1293
- 62 Wurpts G. Chronisch rezidivierende Urtikaria bei galactose- α -1,3-galactose Allergie. Fälle, Fakten, Pharmaka Köln: DWFA; 2011
- 63 Brans R, Ott H, Merk HF. Wheat-dependent, exercise-induced anaphylaxis. *Hautarzt* 2009; 60 (Suppl. 12): 956–960