

Allergie

3. Studienjahr Humanmedizin, Labormedizin

Dr. sc. nat. Maya Vonow-Eisenring, FAMH

Dr. med Dr. phil II Elsbeth Probst-Müller, FAMH

Klinik für Immunologie, Diagnostiklabor

Klinik für Immunologie



Patientenversorgung



Diagnostische Immunologie

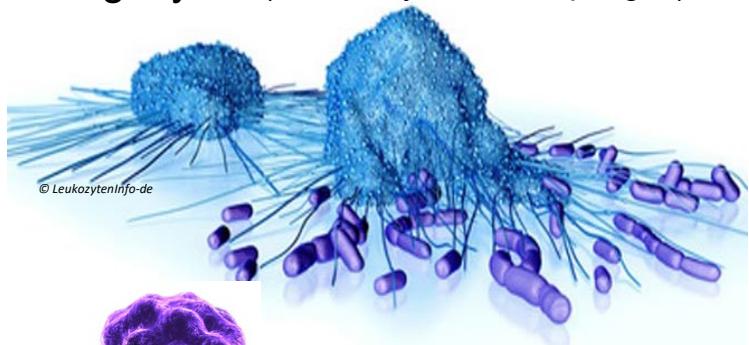
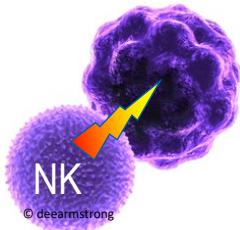
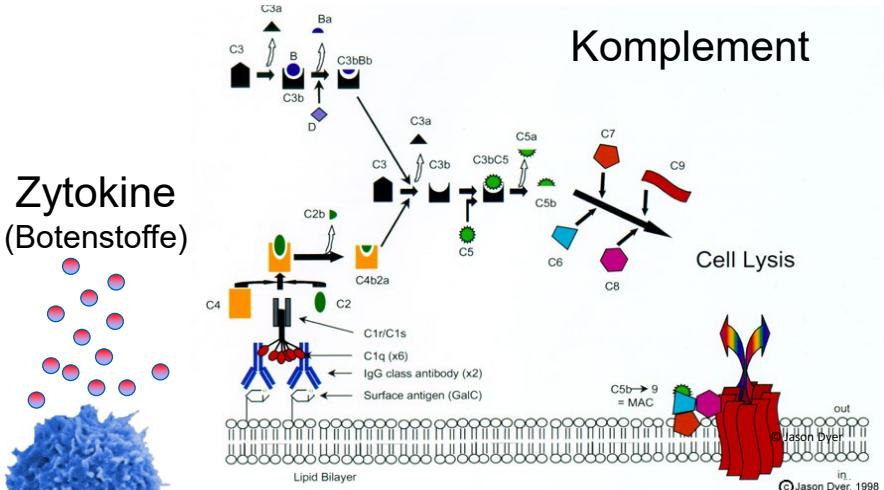
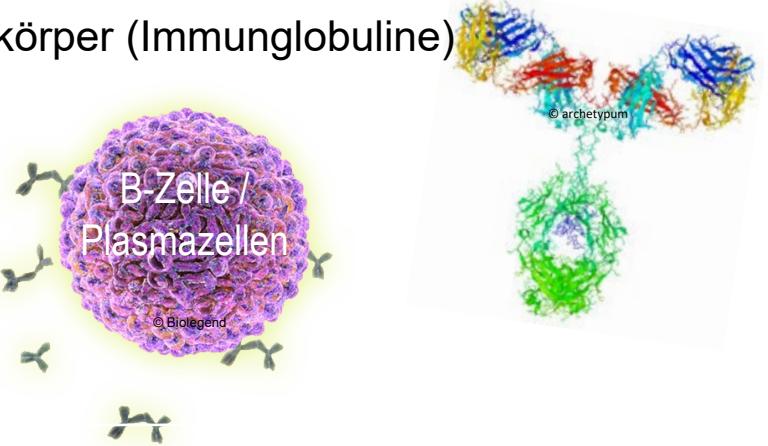
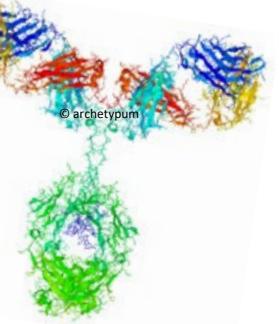


Forschung

- **Allgemeine Immunologie und Allergologie** Sprechstunde
- **Autoinflammatorische Erkrankungen**
Spezialsprechstunde
- **Immundefekte**
Spezialsprechstunde
- **Interdisziplinäre Sarkoidose**
Sprechstunde
- Interdisziplinäre Sprechstunde für **Oto-Rhino-Immunologie**
- Spezialsprechstunde für **eosinophile Erkrankungen**
- **Systemischer Lupus erythematoses (SLE)**
Spezialsprechstunde
- **Long-Covid** Sprechstunde
- **Autoimmunität und Serologie-Labor**
- **Allergie-Labor**
- **Immunzelldiagnostik-Labor**
- **Transplantationsimmunologie -Labor**
- **Untersuchung von Botenstoffen des Immunsystems in diversen Erkrankungen**
Modulation dieser Botenstoffe in experimentellen Krankheitsmodellen

Labor der Klinik für Immunologie

⇒ Untersuchung von verschiedenen Komponenten des Immunsystems

	Zelluläre Immunantwort	Humorale Immunantwort
Unspezifisch / angeboren	<p>Phagozyten (Granulozyten, Makrophagen)</p>  <p>© LeukozytenInfo.de</p> <p>Natürliche Killerzellen</p>  <p>NK © deearmstrong</p>	<p>Komplement</p>  <p>Cell Lysis © Jason Dyer, 1998</p>
	 <p>reg. T-Zelle © NHLinfo</p> <p>zytotox. T-Zelle © NHLinfo</p>	<p>Antikörper (Immunglobuline)</p>  <p>B-Zelle/ Plasmazellen © Biologend</p>  <p>© archetypum</p>

Labormedizin



DIE MEDIZINISCHEN LABORATORIEN DER SCHWEIZ
LES LABORATOIRES MÉDICAUX DE SUISSE
I LABORATORI MEDICI DELLA SVIZZERA
THE MEDICAL LABORATORIES OF SWITZERLAND

FOEDERATIO
ANALYTICORUM
MEDICINALIUM
HELVETICORUM

Infos unter www.famh.ch

Was ist eine Allergie?

Definition:

Krankheit, die durch eine Immunreaktion gegen ein ansonsten harmloses Antigen ausgelöst wird. Gehört zu den **Überempfindlichkeitsreaktionen**.

Kennzeichen: **IgE- vermittelt**

- ⇒ Erster Kontakt mit dem Allergen: **Sensibilisierung**
- ⇒ Zweiter Kontakt mit dem Allergen: **Allergie möglich**

Nicht zu verwechseln mit Pseudoallergie (unspezifische Mastzellaktivierung) oder Intoleranz (Stoffwechselstörung meist durch Enzymdefekt)

Unterschiede zur Allergie:

- **nicht immunologisch (kein IgE)**
- keine Sensibilisierung notwendig
- Hauttests ohne Aussagekraft
- Reaktion auf chemisch nicht verwandte Stoffe möglich

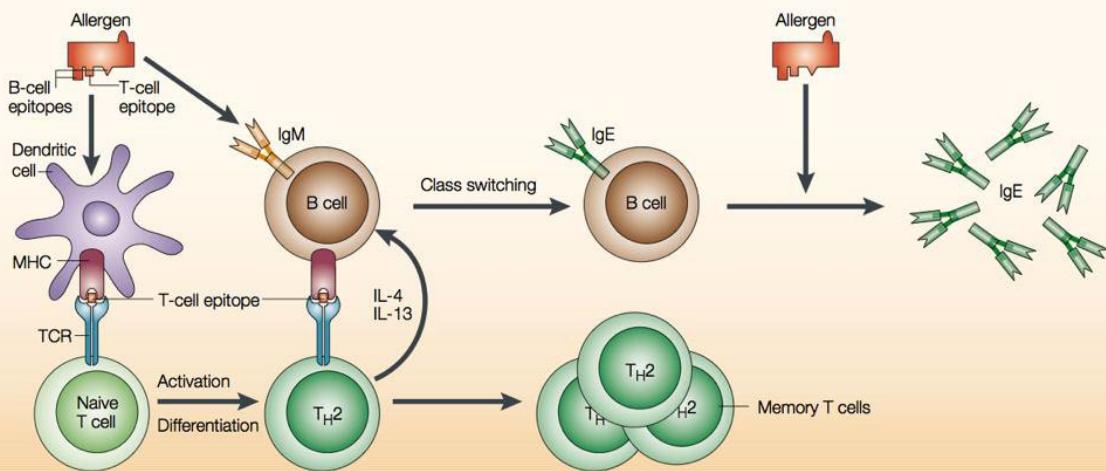
Überempfindlichkeitsreaktionen

Einteilung nach Coombs und Gell (1963)

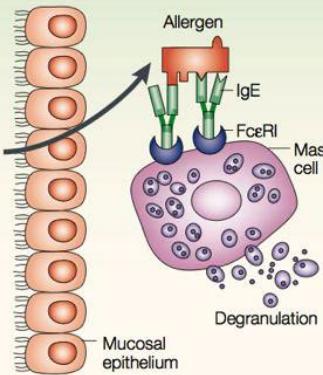
Typ	Typ I Sofort-Typ, Ana- phylaktischer Typ => IgE- vermittelte	Typ II Zytotoxischer Typ => Komplement- vermittelte	Typ III Arthus-Typ => Immunkomplex- vermittelte	Typ IV Spät-Typ => T-Zellvermittelte			
				Typ IVa	Typ IVb	Typ IVc	Typ IVd
Klinisches Bild	Allerg. Asthma , allerg. Konjunktivitis, allerg. Rhinitis, allerg. Urtikaria, Angioödem, anaphylaktischer Schock, Jones- Mote-Reaktion	hämolytische Anämie, Thrombopenie und Agranulozytose, Goodpasture, M.Basedow, Transfusionszwisch enfälle, Erythroblastosis fetalis	Serumkrankheit, allerg. Vaskulitis, exogen.-allergiesche Alveolitis, allerg. Broncho-pulmonale, Aspergillose, HCV- assoziierte Kryoglo., Farmer-Lunge, SLE	Tuberkulinreaktion, Kontakt Dermatitis (mit Ivc) Arrzneimittel- exantheme, Transplantat- abstossung	Chronisches Asthma, chron. Allerg. Rhinitis, Maculopapuläres Exanthem mit Eosinophilia	Kontakt Dermatitis, Maculopapuläre und bullöse Exantheme, Hepatitis	AGEP Morbus Behcet
Erscheinung	Schwellung & Hitze	Lyse & Nekrose	Erythema, Ödem, Nekrose	Erythema & Induration			
Immun Reaktant	IgE (IgG)	IgG, IgM > Immunkomplexe	IgG, IgM > Immunkomplexe	IFNy, TNFa (Th1 Zellen)	IL5, IL4/IL-13 (Th2 Zellen)	Perforin Granzym B (CTL)	CXCL8, GM-CSF (T-Zellen)
Effektor	Mastzell- Aktivierung, Basophilen- Aktivierung	FcR+ Zellen (Phagozyten, NK ^{ADCC})	FcR+ Zellen Komplement	Makrophagen	Eosinophile	T-Zellen (CTL)	Neutrophile
Reaktionszeit	15-30Min; evtl. zweite späte Reaktion nach 4- 6Std.	Minuten - Stunden	6-24 Std		48-72 Std		
Test	Prick&intradermal T., spez. / tot. IgE, Provokationstest	Nachweis der zirkulierenden AK, IF von Biopsie aus Läsion	Nephelometrie, zirk. Immunkomplexe in Serum & Biopsie	Montoux Test, Patch Test, In vitro Tests (Mitogene Antworten, Lympho-Cytotoxicity, IL-2 Produktion)			

Typ I: Sofortreaktion

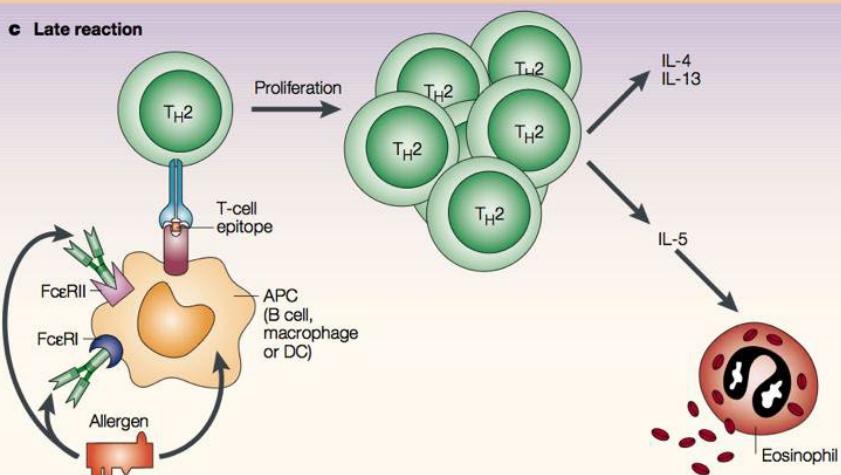
a Sensitization and memory



b Immediate reaction



c Late reaction



Valenta et al. Nat Rev Immunol. 2002, 2:445-53

- Antigen induziert IgE-Antikörperbildung (via T_H2 & B)
- IgE-Antikörper binden an Fc-Rezeptoren von Mastzellen & Basophilen (**Sensibilisierung**)

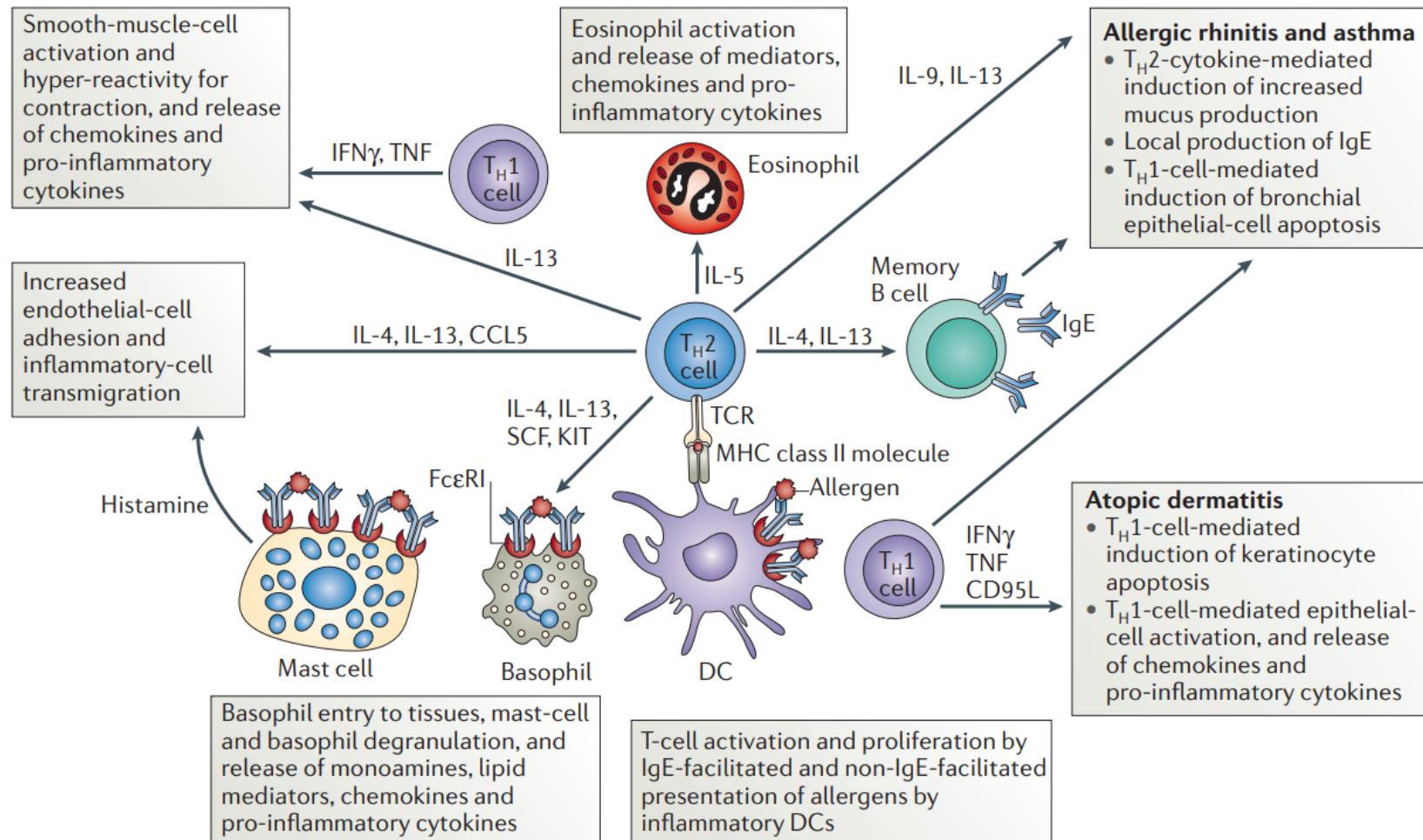
- Bei Re-exposition mit Allergen > Kreuzvernetzung von mind. 2 membrangebundenem IgE => Allergen mit unterschiedlichen Epitopen bindet gleichzeitig IgE's (nur 1 Epitop verursacht keine Kreuzvernetzung)

- *Immediate reaction:* Freisetzung von Mediatoren (Histamin, Kininogen,...)
- Vasodilation, Spasmen (verkrampfende Kontraktionen) der glatten Muskulatur, Schleimbildung, Ödem und Bläschenbildung der Haut

- *Late reaction:* T_H2-vermittelt (IL-4, IL-5, IL-13); Eosinophile und andere Leukozyten wandern in betroffenes Gebiet

Spätphase der allergischen Reaktion

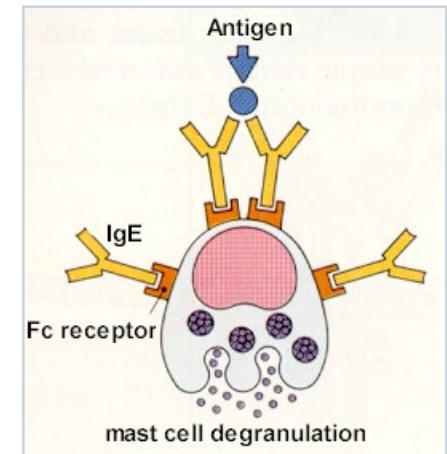
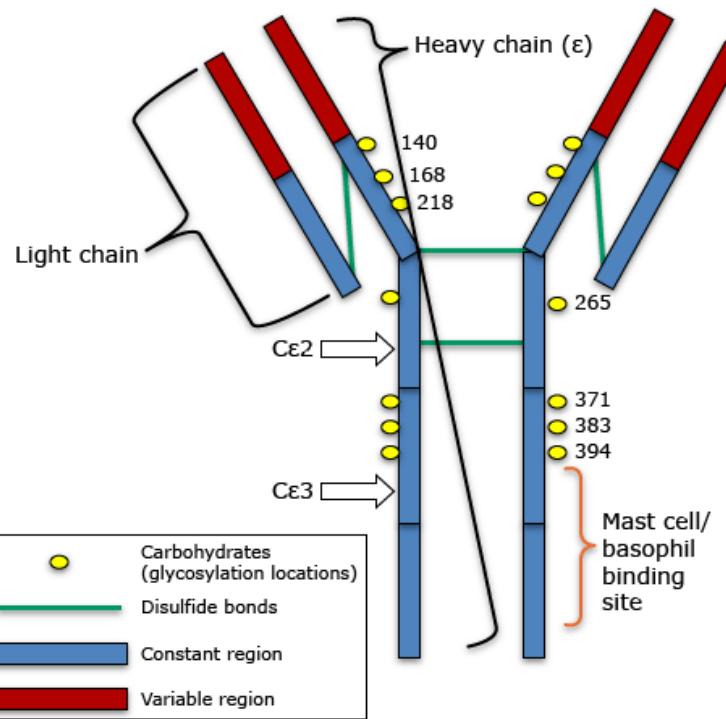
c Late phase: allergic inflammation



Valenta et al., Nat. Review 2006

Immunglobulin E

- **Struktur**
 - 2 Leichtketten + 2 Schwerketten (epsilon)
 - Besteht aus 4 konstanten Regionen
(andere Ig's besitzen nur 3)
 - Monomer
- **Produktion** vor allem lokal im lymphoiden Geweb der Schleimhaut (vor allem in Tonsilen und Adenoiden)
- IgE sitzt vor allem im Gewebe auf den Mastzellen und den Basophilen im Blut
- Niedrigste Serum-Konzentration von allen Ig's (100'000 x weniger im Serum als IgG)
- **Rolle** von IgE:
 - wichtig in der Abwehr gegen parasitische Erkrankungen (Helminthen und Protozoa)
 - Allergien
- Halbwertszeit im Plasma: 2-3 Tage
- Halbwertszeit Zellgebunden: Monate – Jahre



Zeitfenster der allergischen Sensibilisierung

- Immer noch unklar:
 - IgE Reaktivitäts-Profiles werden während den ersten Lebensjahren etabliert
(Custovic et al., 2015; Hatzler et al., 2012; Westman et al., 2015; Asarnoj et al., 2016; Posa et al., 2017; Asarnoj et al., 2017)
 - unklar aber, wie lange dieses Zeitfenster offen bleibt
 - IgE Reaktivitäts-Profiles in Erwachsenen haben sich über einen observierten Zeitraum von 10 Jahren nicht verändert (Lupinek, Marth, Niederberger, & Valenta, 2012)

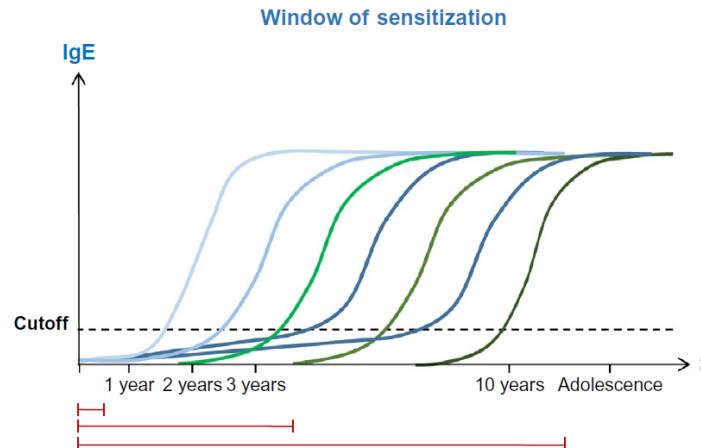
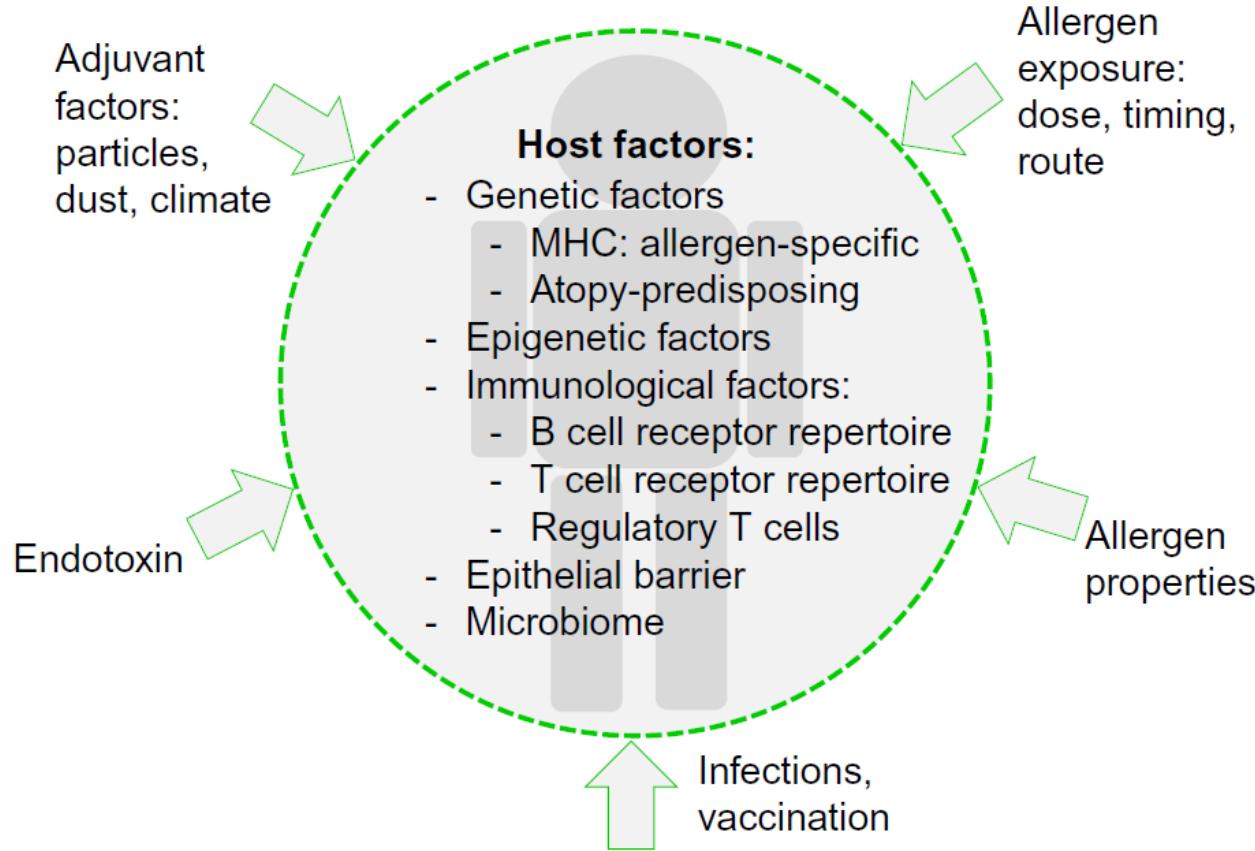


Fig. 1 Possible time windows of allergic sensitization. IgE reactivity against allergens exceeding the cutoff level for detection develops in childhood (x-axis: IgE level). IgE reactivities below the cutoff cannot be detected and may be interpreted as new “IgE sensitizations” when they exceed the cutoff. It is therefore difficult to determine precisely the time window for allergic sensitization which may be short, comprising only the first months of life, or comprise the first years of life (y-axis: time, t). Adolescent patients usually do not acquire new IgE sensitizations.

Valenta et al., Adv. Immunol. 2018, 138, 195-256

Faktoren welche die allergische Sensibilisierung beeinflussen



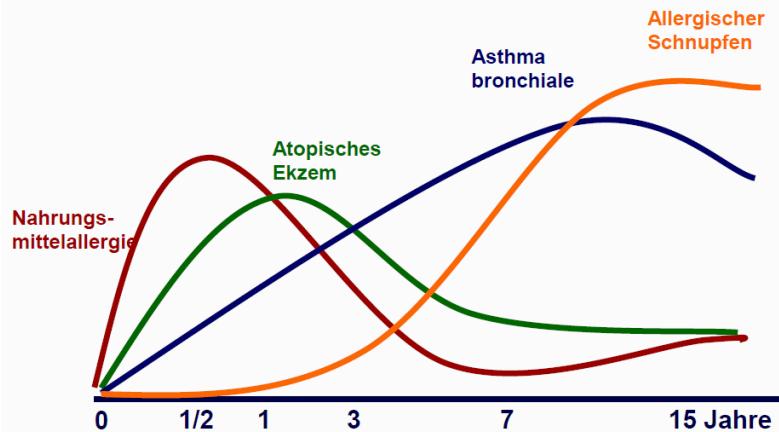
Valenta et al., Adv. Immunol. 2018, 138, 195-256

Atopie

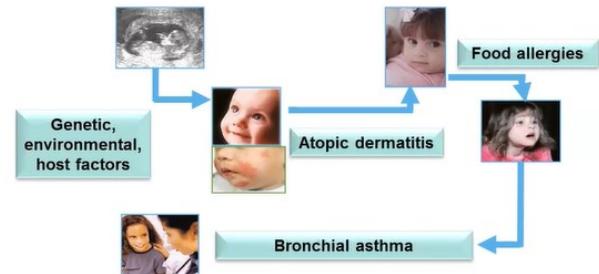
- ⇒ Genetische Disposition für Produktion von spezifischen IgE's bzw. die Ausbildung einer allergischen (Typ I) Erkrankung
- ⇒ Neigung, auf eine harmlose Substanz mit einer Allergie zu reagieren > höhere Anfälligkeit für allergische Erkrankungen (z.B. Heuschnupfen, Asthma)

- Atopie ist erblich und an das HLA-System gekoppelt
- Risiko einer Atopie erhöht bei Allergien in der Familie
- Starke IgE-Antworten auf Umweltantigene
- Höherer IgE-Gesamtspiegel
- 1/6 bis 1/3 der Bevölkerung sind betroffen

„Der atopische Marsch“



The allergy march in childhood:
→ sensitization → disease → severe disease



Allergie können sich
im Laufe des
Lebens eines
Menschen
verändern.

Abklärung von Allergien



Anamnese / Klinik



Nachweis von spezifischem IgE Hauttests / Labortests



Nachweis der Symptome Provokationstest



Anamnese

Wichtige Fragen:

- Sind in der persönlichen Anamnese allergische Probleme aufgetreten?
- Sind es saisonale Probleme oder ganzjährige Beschwerden?
- Nahrungsmittel, die zu Problemen führen? Was genau wurde gegessen (Inhalt und Menge)?
- Wie lange dauerte es, bis die ersten Symptome auftraten?
- Symptome der Haut, der Atemwege und des Gastrointestinaltraktes, kardiovaskuläre Symptome?
- Leidet der Patient an (anderen) Allergien – evtl. in der Kindheit?
- War bereits eine notfallmässige Behandlung im Spital oder beim Hausarzt nötig?
- Gibt es in der Familie Allergiker?

Hauttest

Vorteil:

- Einfach
- Schnell (Ergebnisse innerhalb von ~20min)
- Kostengünstig
- Patienten sehen Resultat > Trägt zum Verständnis bei

Nachteil:

- Nicht möglich bei:
 - Kleinkindern
 - bei Hauterkrankungen
 - bei aggressiven Stoffen
- Allergen wird entweder auf die Haut oder in die Haut gebracht
Je tiefer, desto empfindlicher, aber auch gefährlicher!!
→ anaphylaktische Reaktion
- Haut-Test mit Nahrungsmittel-Allergenen fallen in ca. 50% negativ aus
- Kann durch allfällige Medikation beeinflusst werden
(Bsp. H1- und H2-Blocker, trizyklische Antidepressiva, Prednisolon, Betablocker)



Allergologischer Labortest

Vorteil:

- wenig invasiv – kein Risiko für allergische Reaktion
- unabhängig von Hauterkrankungen und Medikamenteneinnahme

Nachteil:

- Teuer
- Ergebnis liegt meist nicht sofort vor
- keine Unterscheidung: Sensibilisierung ↔ Allergie
- IgE im Blut korreliert nicht immer mit dem IgE im Gewebe



Wichtigste Teste:

- Gesamt-IgE im Serum
- Allergenspezifisches IgE

Provokationstest

PT's versuchen, die Relevanz einer nachgewiesenen Allergie für den Patienten zu bestimmen

> Sicherster Nachweis einer Sensibilisierung und deren Allergie-Relevanz
CAVE: anaphylaktischer Schock

- **Konjunktivaler PT:** Allergenextrakt ins Auge => Erfassung der Symptome wie Juckreiz, Augentränen, Rötung
- **Nasaler PT:** Allergenextrakt auf Watteträger in die Nase einführen => Erfassung der Symptome wie Niesreiz, Fliessschnupfen, Anschwellung der Nasenschleimhaut, Rhinomanometrie (Luftwiderstands-Messung)
- **Oraler PT:** Titrations-Testmahlzeit nach allergenfreier Diät (sollten mit Placebo kontrolliert werden) => Erfassung der Symptome wie Ekzem und Schwellungen, Lungenfunktion, Mund-Rachen inspizieren, Puls und Blutdruck

Anaphylaxie

Die Anaphylaxie ist die schwerste Manifestation einer systemischen mastzellabhängigen Degranulation und kann tödlich verlaufen.

- kann sich mit diversen Symptomen präsentieren (CAVE: diverse DD)
- Schweregrad und Progress nicht vorhersehbar (potentiell Bi-phasisch)
- Schnelle Erkennung wichtig > medizinischer NF
- Anaphylaxis ist höchstwahrscheinlich, wenn eines der 3 Kriterien erfüllt wird →

Mögliche Labor-Testungen: Tryptase-Messung > transient erhöht während Anaphylaxie

- Resultate nicht sofort verfügbar
- Erhöhungen nicht nur während Anaphylaxie
- + Nützlich für den Ausschluss anderer Diagnosen

Behandlung: sofortige Gabe von Adrenalin

Diagnostic criteria for anaphylaxis

Anaphylaxis is highly likely when any ONE of the following three criteria is fulfilled:

1. Acute onset of an illness (minutes to several hours) with involvement of the skin, mucosal tissue, or both (eg, generalized hives, pruritus or flushing, swollen lips-tongue-uvula)

AND AT LEAST ONE OF THE FOLLOWING:

A. Respiratory compromise (eg, dyspnea, wheeze-bronchospasm, stridor, hypoxemia)

B. Reduced BP* or associated symptoms of end-organ dysfunction (eg, hypotonia, collapse, syncope, incontinence)

2. TWO OR MORE OF THE FOLLOWING that occur rapidly after exposure to a LIKELY allergen for that patient (minutes to several hours):

A. Involvement of the skin mucosal tissue (eg, generalized hives, itch-flush, swollen lips-tongue-uvula)

B. Respiratory compromise (eg, dyspnea, wheeze-bronchospasm, stridor, hypoxemia)

C. Reduced BP* or associated symptoms (eg, hypotonia, collapse, syncope, incontinence)

D. Persistent gastrointestinal symptoms (eg, crampy abdominal pain, vomiting)

3. Reduced BP* after exposure to a KNOWN allergen for that patient (minutes to several hours):

A. Infants and children - Low systolic BP (age-specific)* or greater than 30% decrease in systolic BP

B. Adults - Systolic BP of less than 90 mmHg or greater than 30% decrease from that person's baseline

BP: blood pressure.

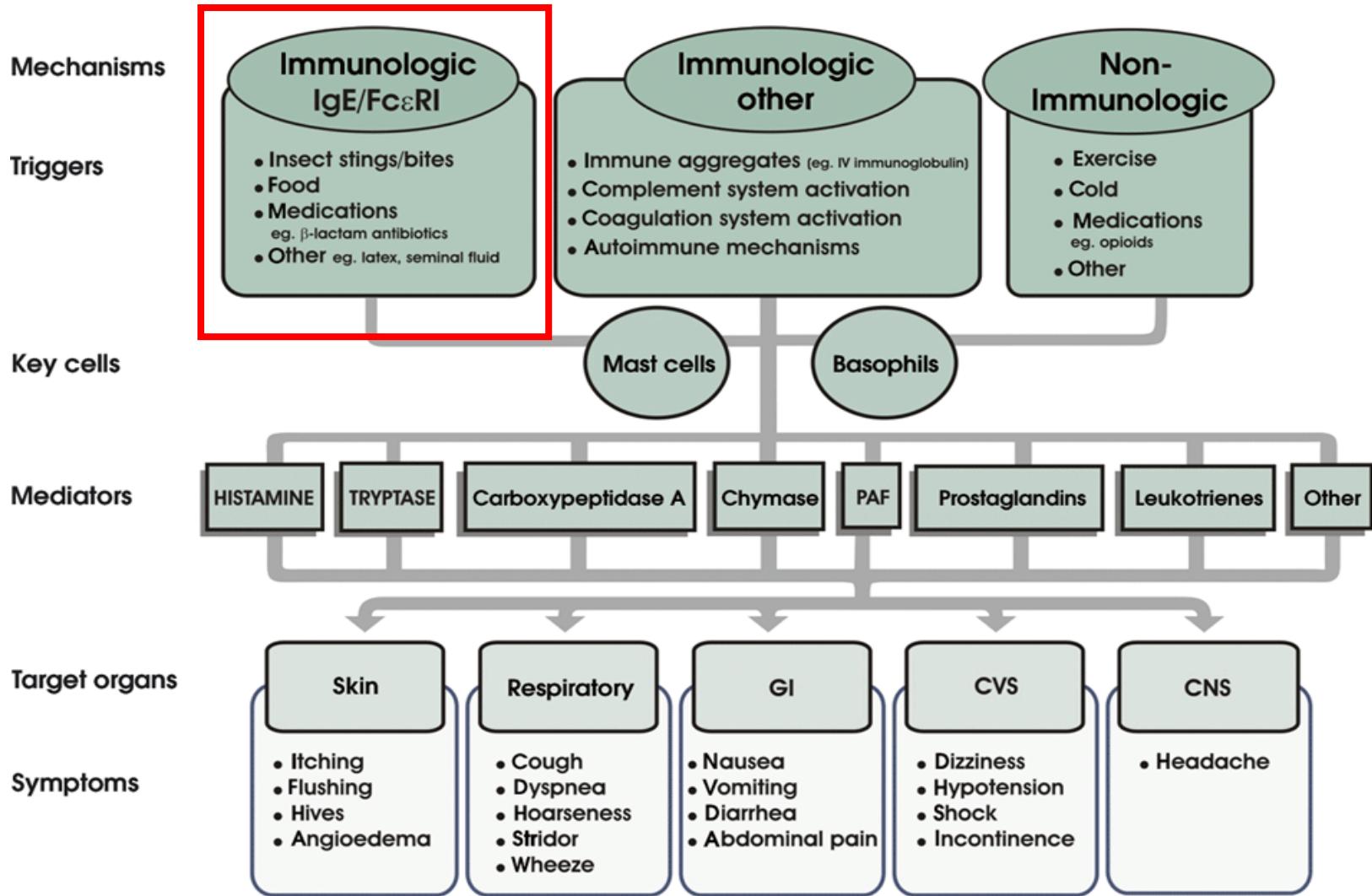
* Low systolic blood pressure for children is defined as:

- Less than 70 mmHg from 1 month to 1 year
- Less than (70 mmHg + [2 x age]) from 1 to 10 years
- Less than 90 mmHg from 11 to 17 years

Adapted with permission from: Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report-Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. J Allergy Clin Immunol 2006; 117:391. Copyright © 2006 The American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology.

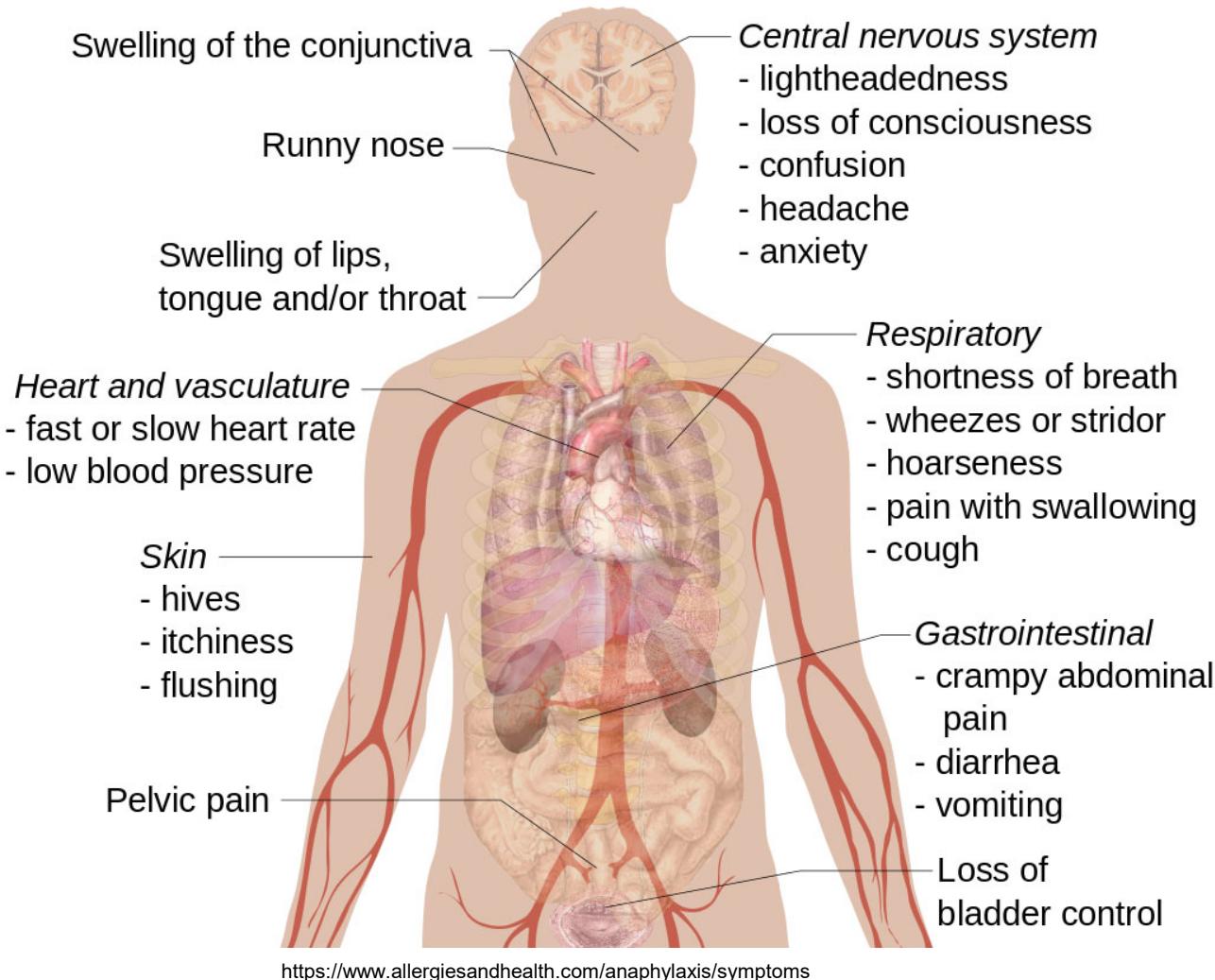
UpToDate®

Anaphylaxie - Mechanismen



Allergy, Volume: 66, Issue: s95, Pages: 31-34, First published: 13 June 2011, DOI: (10.1111/j.1365-2222.2011.03629.x)

Anaphylaxie - Symptome



Differenzialdiagnosen der Anaphylaxie

- **Kardiovaskuläre Erkrankungen**
vasovagale Synkope – andere Schockformen (z. B. hämorrhagisch, kardiogen) – Herzrhythmusstörungen – hypertone Krise – Lungenembolie – Capillary-Leak-Syndrom
- **Endokrinologisch-metabolische Erkrankungen**
Karzinoidsyndrom – Phäochromozytom – thyreotoxische Krise – Hypoglykämie
- **Psychogene Erkrankungen**
Hyperventilation, vor allem mit Attacken Globus hystericus – multiple Chemikaliensensitivität (MCS) – Münchhausen-Syndrom (Anaphylaxie als Artefakt)
- **Organische Erkrankungen**
Epilepsie – Apoplexie – Koma (ohne Anaphylaxie), z. B. metabolisch, traumatisch
- **Atemwegserkrankungen**
Stimmbanddysfunktionssyndrom („vocal cord dysfunction“, psychogene Atemnot) – tracheale/bronchiale Obstruktion (z. B. Fremdkörper, Tumor) – Asthma (ohne Anaphylaxie)
- **Pharmakologisch-toxische Effekte**
durch Pharmaka (z. B. Lokalanästhetika i. v.) – durch Alkohol und Zufuhr von Stoffen mit Disulfiramwirkung (z. B. Griseofulvin, Sulfonylharnstoffe, bestimmte Speisepilze)

Anaphylaxie - Schweregradeinteilung

Schweregradskala zur Klassifizierung anaphylaktischer Reaktionen

Grad	Haut- und subjektive Allgemeinsymptome	Abdomen	Respirationstrakt	Herz-Kreislauf
I	Juckreiz „Flush“ Urtikaria Angioödem	-	-	-
II	Juckreiz „Flush“ Urtikaria Angioödem	Nausea, Krämpfe, Erbrechen	Rhinorrhö Heiserkeit Dyspnoe	Tachykardie (Anstieg > 20/min) Hypotension (Abfall > 20 mm Hg systolisch) Arrhythmie
III	Juckreiz „Flush“ Urtikaria Angioödem	Erbrechen Defäkation	Larynxödem Bronchospasmus Zyanose	Schock
IV	Juckreiz „Flush“ Urtikaria Angioödem	Erbrechen Defäkation	Atemstillstand	Kreislaufstillstand

Worm M, et al.: Auslöser und Therapie der Anaphylaxie. Dtsch Arztebl Int 2014

Anaphylaxie

Häufige Auslöser schwerer anaphylaktischer Reaktionen

Auslöser	Kinder	Erwachsene
Nahrungsmittel	++++ Hühnereiweiss Milcheiweis Dorsch Erdnuss Haselnuss Walnuss Pfirsich Sojabohne	++ Erdnuss Haselnuss Garnele Dorsch Sellerie Sojabohne
InsektenGift	++	++++
Arzneimittel	+	++

Allergietest mit eigenem Blut

Haben Sie Allergien?



Allergietest

ImmunoCAP Rapid Asthma/Rhinitis Adult

- Spezifischer IgE Point-of-Care-Test -



Test erstellt in wenigen Minuten ein IgE-Allergie-Profil für Erwachsene mit Asthma- oder Rhinitis-Symptomen.

Bei ca. 60% der Erwachsenen mit saisonaler Rhinitis und bei mindestens jedem zweiten Erwachsenen mit ganzjähriger Rhinitis liegt eine Allergie zugrunde.

Symptome

- Pfeifende Atmung
- Hustenreiz
- Bronchospasmus



Asthma

Körperliche Befunde

- Verlängerte Ausatmung
- Bronchiales Atemgeräusch bei Auskultation
- Abgeschwächtes Atemgeräusch („silent lung“)
- Einsatz der Atemhilfsmuskulatur
- Vermehrte Schleimproduktion

Symptome

- Nasale Obstruktion
- Salvenartige Niesanfälle
- Wässriger Ausfluss aus der Nase
- Juckreiz in Nase und Augen
- Müdigkeit
- Hörverlust



Rhinitis

Körperliche Befunde

- Schwellung der Nasenschleimhaut – Farbe der Schleimhaut variiert von blassrosa in der akuten Phase bis bläulichgrau in chronischen Situationen
- Mundatmung
- Riesenpapillen (sogenannte Pflastersteine)
- Livide Augenschatten (bläulich-violette Verfärbung der Haut unter den Augen)
- Querfalte im Bereich der Nasenspitze (durch repetitives Hochreiben der Nase)

Immunologie | Studenten!

Allergietest

Testprinzip



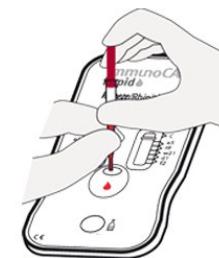
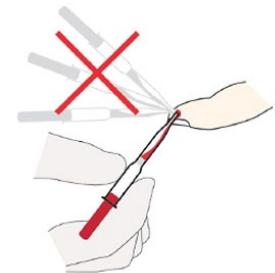
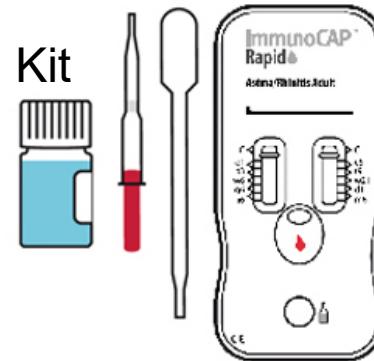
ImmunoCAP Rapid ist ein lateraler Flusstest.

- Blutprobe wird auf Probenträger aufgetragen
- getrenntes Plasma fliesst auf Teststreifen
- Teststreifen tragen streifenweise bestimmte Allergene
- in Probe vorhandene spezifische IgE-Antikörper binden an entsprechenden Bereiche des Streifens
- Auftragung der Developer Solution auf den Developer Solution-Träger
- Freisetzung von getrocknete Gold-Anti-IgE-Konjugat
- Konjugat bildet Komplex mit den bereits gebundenen IgE-Antikörpern > rosarote Linien wird sichtbar
- übrige Konjugat migriert weiter und bildet rosarote Linien in den Kontrollfenstern. > Kontrolllinie erscheint unabhängig davon, ob die Probe positiv ist oder nicht und zeigt an, dass der Test korrekt ausgeführt wurde

Allergietest

Testablauf

1. Finger kurz aufwärmen falls notwendig
2. Mit Lanzette in den Finger stechen (seitlicher Ringfinger)
3. Blut mit Pipette auffangen (Loch am Ende nicht abdecken!!!)
4. Blut in Loch (**markiert mit rotem Tropfen geben**) – dabei Finger auf das Loch am Ende der Pipette drücken
5. 5 Min. warten
6. 0,5 ml Entwickler zugeben (**in Loch markiert mit Flasche**)
7. 15 Min. warten (**währenddessen dürfen Sie in die Pause gehen**)
8. Ablesen



Allergietest

Testablauf

e1 Katze

t3 Birke

w6 Beifuss

g6 Lieschgras

i6 Küchenschabe

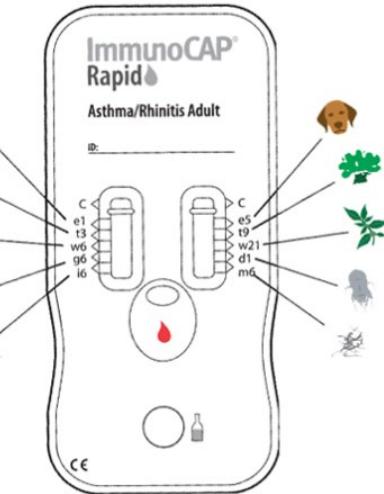
e5 Hund

t9 Esche

w21 Glaskraut

d1 Hausstaubmilbe

m6 Schimmelpilz



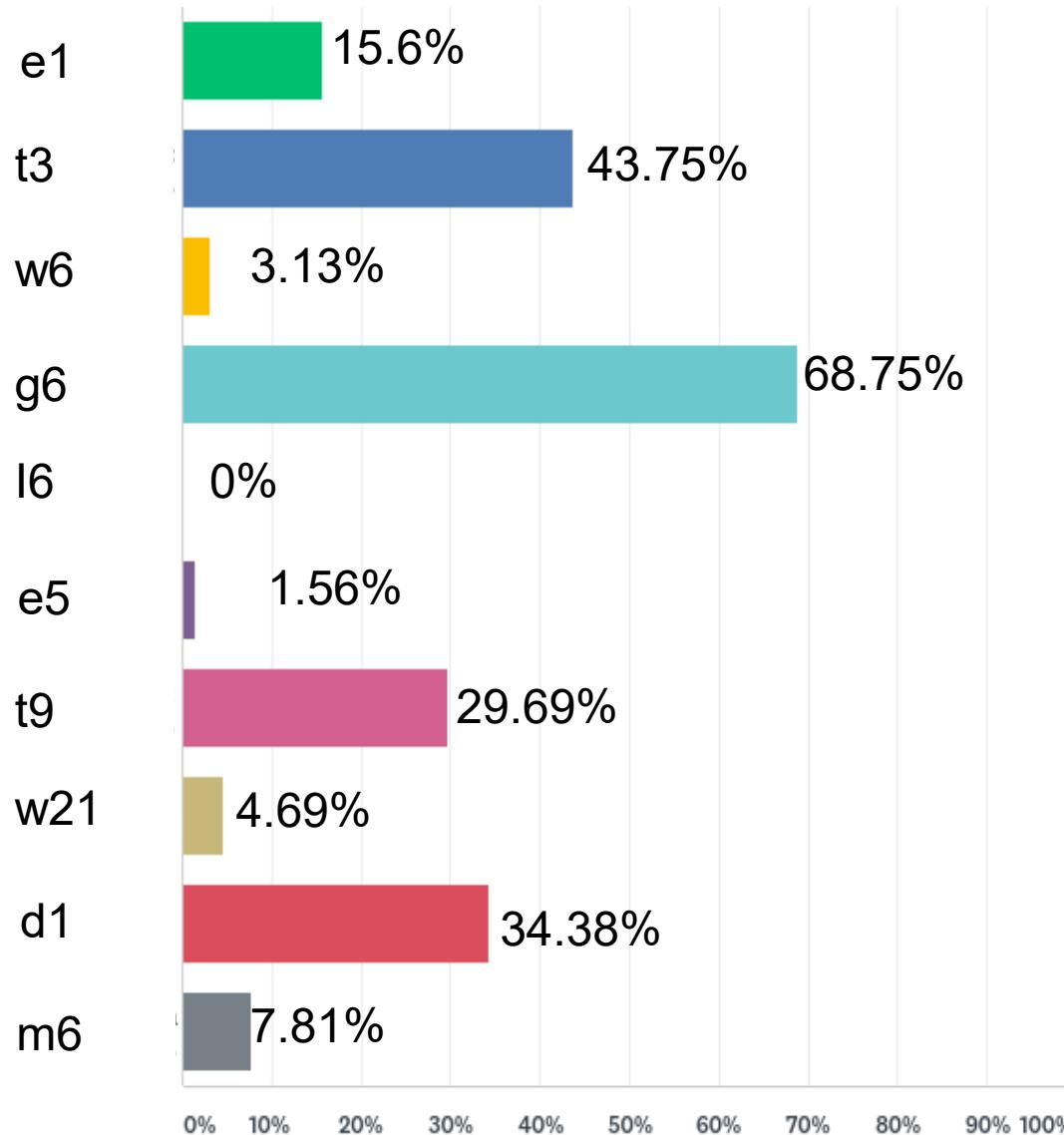
8. Ablesen

- Test kann nur ausgewertet werden falls die Kontrollbande erscheint.
- Positives Ergebnis zeichnet sich durch rosa-rote Line ab.
- Farbintensität kann variieren zwischen leicht rosa bis dunkelrot.

*Beispiele von
positiven Ergebnissen*



Allergietestresultate der vergangenen Kurse



e1 Katze



e5 Hund



t3 Birke



t9 Esche



w6 Beifuss



w21 Glaskraut



g6 Lieschgras



d1 Hausstaubmilbe



i6 Küchenschabe



m6 Schimmelpilz

Nomenklatur der Allergene

➤ Gesamtextrakte mit Buchstaben & Zahl:

t: Bäume

f: Nahrungsmittel

w: Kräuter

g: Gräser

Bsp. t3: Birke (*Betula verrucosa*)

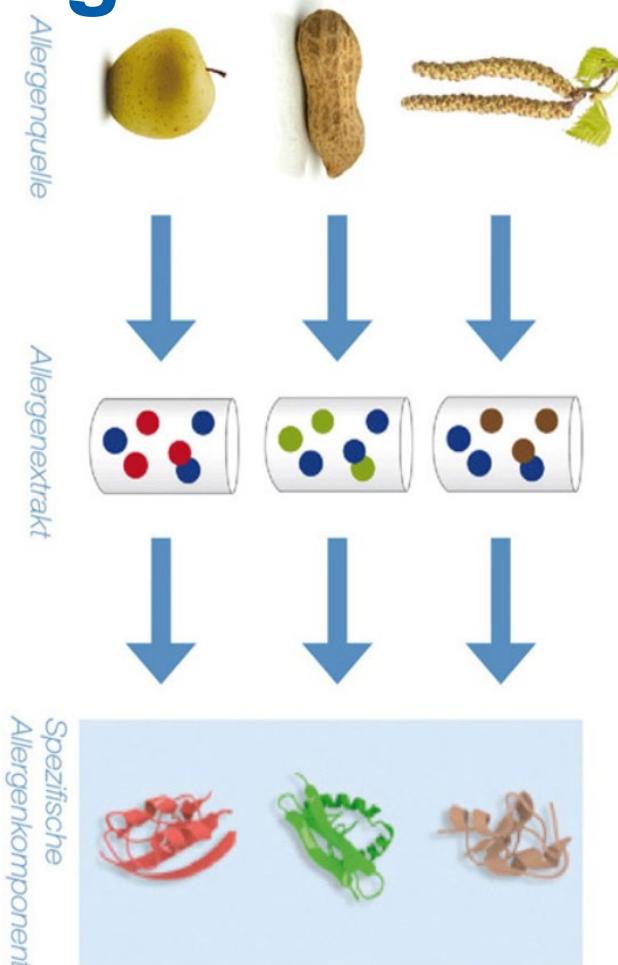
f1: Hühnereiweiss

f2: Milcheiweiss

➤ Einzelkomponenten

- Anfangsbuchstaben des wissenschaftlichen Namens
- Zahl (für verschiedenen Allergenkomponenten)
- Präfix n bzw. r
 - ein n für nativ
 - ein r für rekombinant hergestellt

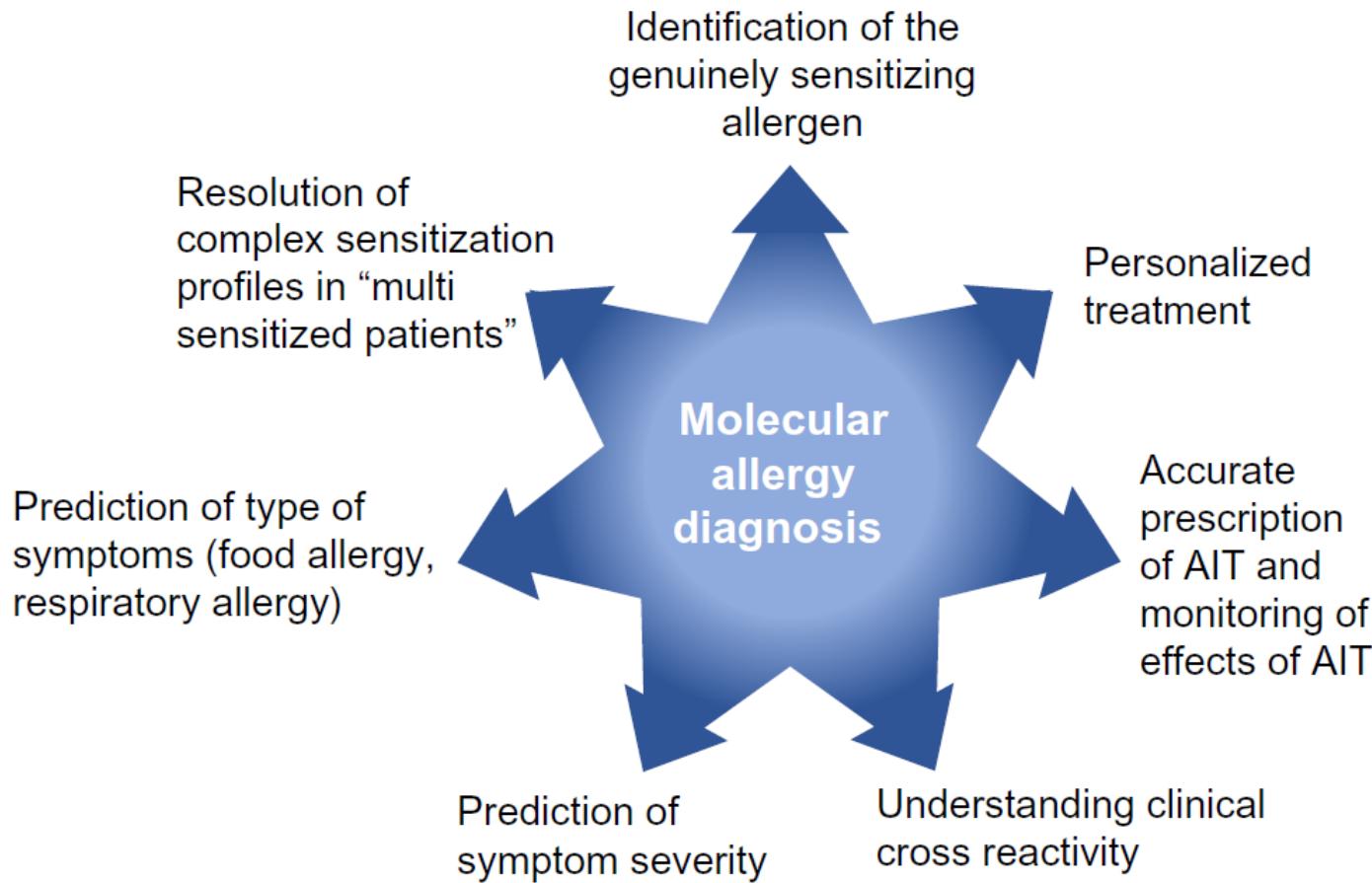
Bsp. rBet v 1: das Hauptallergen der Birke (PR-10 Protein)
rBet v 2: ein Nebenallergen der Birke (Profilin)



Abrechnung der Allergie-Diagnostik gemäss BAG-Analysenliste (Stand August 2022)

Pos. Nr.	Taxpunkte 1TP = 1 Fr.	Bezeichnung
1443.00	15.8	Immunglobulin E total, quantitativ
1444.10	18.9	<p>Spezifisches IgE oder IgG, Einzelallergene, qn, 5. bis Gesamtotal von maximal 20 spezifische IgE/IgG pro Patientenprobe, je.</p> <p><i>Die Analyse gilt nicht für spezifisches IgG gegen Nahrungsmittelallergene. Nicht kumulierbar mit Position 1445.10</i></p>
1445.10	64.8	<p>Spezifisches IgE, Multiallergen-Screening mit Unterscheidung einzelner spezifischer IgE, pauschal</p> <p><i>Die Analyse ist pro Patientenprobe höchstens 3-mal berechnungsfähig Nicht kumulierbar mit Pos. 1444.10</i></p>
1446.10	32.4	<p>Spezifisches IgE oder IgG, Einzelallergene oder Allergenmischungen ohne Unterscheidung einzelner spezifischer IgE/IgG, qn, bis 4 spezifische IgE/IgG pro Patientenprobe, je.</p> <p><i>Die Analyse gilt nicht für spezifisches IgG gegen Nahrungsmittelallergene.</i></p>

Molekulare Allergie Diagnosen Applikationen und Vorteile



Valenta et al., Adv. Immunol. 2018, 138, 195-256

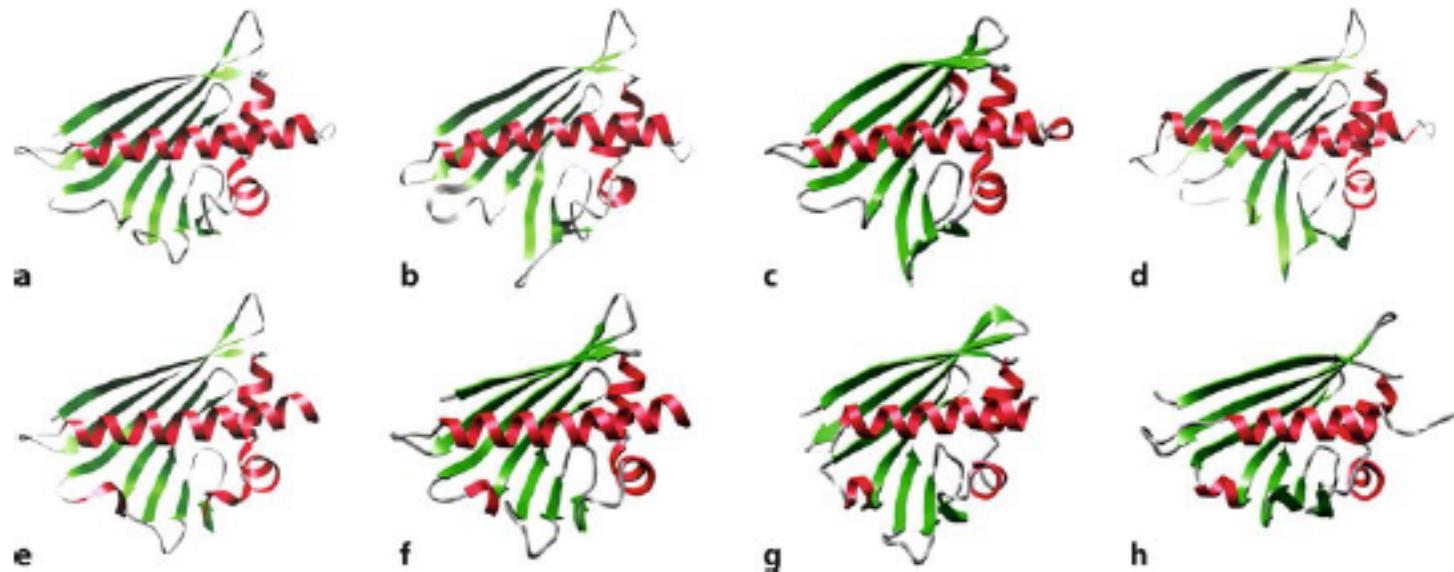
Kreuzreaktive Allergene

Viele Tiere und Pflanzen enthalten ähnliche Proteine!!

Oft zuerst Primäre Allergie auf Pollen

Sekundäre Allergie auf verwandte Proteine in den Nahrungsmitteln.

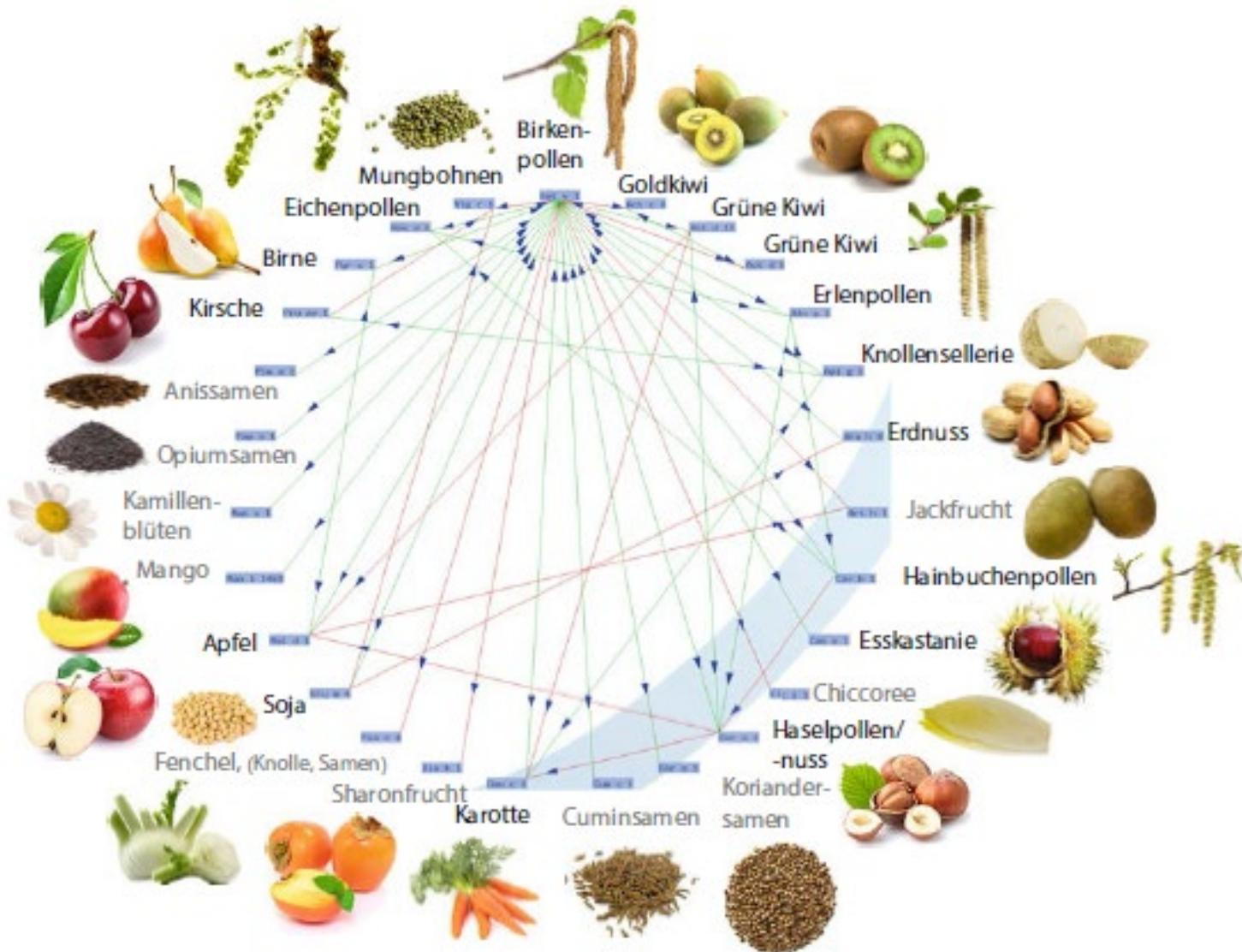
- ⇒ Bei 70% der Pollenallergiker tritt dies auf.
- ⇒ Symptome auf sekundäre Nahrungsmittel-Allergien während Pollenflugsaison oft stärker



■ Abb. 2.1a–h Strukturen von Bet v 1-homologen Allergenen: **a** Bet v 1 (Birkenpollen), **b** Pru av 1 (Kirsche), **c** Ara h 8 (Erdnuss),
d Gly m 4 (Sojabohne), **e** Api g 1 (Sellerie), **f** Dau c 1 (Karotte), **g** Vig r 6 (Mungbohne), **h** Act d 11 (Kiwifrucht)

J. Kleine-Tebbe, Molekulare Allergiediagnostik

Kreuzallergien





Bet v 1-Homologe Birkenpollen-Nuss-Kernobst-Syndrom

Birkenpollenallergiker reagieren gegen Bet v 1 (Hauptantigen in den Pollen)

Bet v 1-Homologe (PR-10 Proteine – ‘Pathogeneseassoziierte Proteinfamilie Nummer 10’) kommen in anderen Pflanzen vor...

- ↳ Reaktion auch mit Pollen von Hasel, Erle etc.
- ↳ Sekundär auch Reaktion auf Bet v 1-ähnliche Proteine in Nahrungsmitteln möglich

[Familie] Nahrungsmittel-Allergen	PR-10 Protein (Bet v 1-Superfamilie)
[Betulaceae] Haselnuss	Cor a 1
[Rosaceae] Apfel	Mal d 1
Aprikose	Pru ar 1
Birne	Pyr c 1
Erdbeere	Fra a 1
Himbeere	Rub i 1
Kirsche	Pru av 1
Mandel	Pru du 1
Pfirsich	Pru p 1
[Apiaceae] Karotte	Dau c 1
Petersilie	Pet c 1
Sellerie	Api g 1

[Familie] Nahrungsmittel-Allergen	PR-10 Protein (Bet v 1-Superfamilie)
[Fabaceae] Erdnuss	Ara h 8
Mungbohne	Vig r 1
Sojabohne	Gly m 4
[Asparagaceae] Spargel	Aspa o 17 kDa
[Solanaceae] Capsicum chinense	Cap ch 17 kDa
Paprika	Cap a 17 kDa
[Anacardiaceae] Mango	Man i 14 kDa

Bet v 1 ist

- **Hitzelabil:** Symptome nur bei rohen Speisen
- **Verdauungslabil:** nur Symptome im Mund, keine systemischen Reaktionen

Hitzelabile vs. Hitzestabile Allergene

Apfel (*Malus domestica*) roh oder gekocht



Mal d 1
Bet v 1-Homologe



Orales Allergie-Syndrom

Keine Symptome

Mal d 1 wird durch Kochen zerstört

Erdnuss (*Arachis hypogaea*) roh oder gekocht



[Familie]	Speicherprotein				
	2S-Albumin	Vicilin-artiges Protein	Legumin-artiges Protein	7/8S-Globulin	11S-Globulin
Erdnuss	Ara h 2, 6, 7	Ara h 1			Ara h 3, 4

Risiko für schwere systemische Reaktionen

Erdnuss-Allergie (*Arachis hypogaea*)

Fakten:

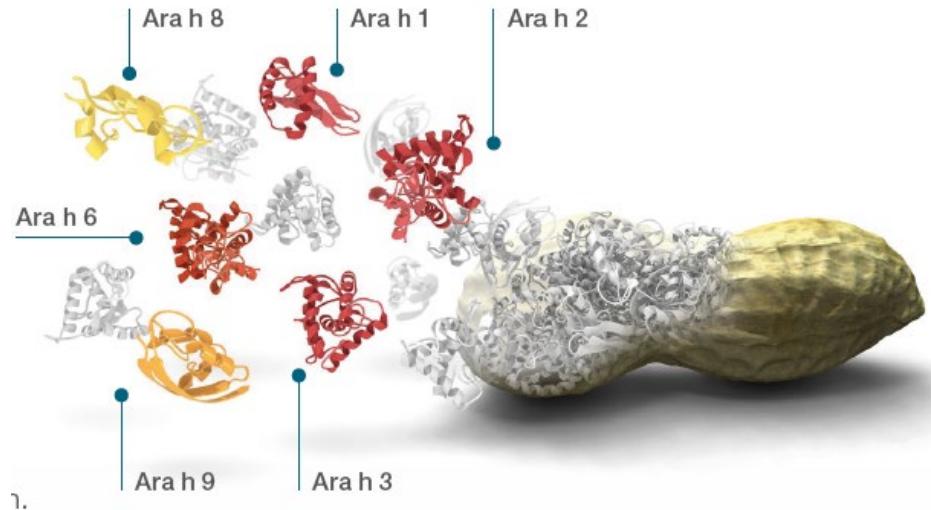
⇒ Nüsse sind häufigste Auslöser von Nahrungsmittel-Allergien in Europa

Literatur: Eigenmann P, et al. Managing Nut Allergy: A Remaining Clinical Challenge. J Allergy Clin Immunol Pract 2017;5:296- 300

⇒ Erdnüsse & Baumnüsse sind zusammen für 70–90 % der berichteten tödlichen, durch Nahrungsmittel ausgelösten Anaphylaxien verantwortlich

Literatur: McWilliam V, et al. The Prevalence of Tree Nut Allergy Allergy: A Systematic Review. Curr Allergy Asthma Rep 2015; 15: 54.

- ⇒ Allergische Reaktion auf Grund von einer Sensibilisierung gegen Nuss-Allergene (meist Speicherproteine)
- ⇒ Allergische Reaktion auf Grund einer Kreuzreaktivität mit Pollenallergenen; äussert sich meist nur mit oralem Allergiesyndrom



Spezifische Marker:

Ara h 1 (f422)
Ara h 2 (f423)
Ara h 3 (f424)
Ara h 6 (f447)

Kreuzreaktive Marker:

Ara h 8 (f352; PR-10 Protein)
Ara h 9 (f427; nsLTP)

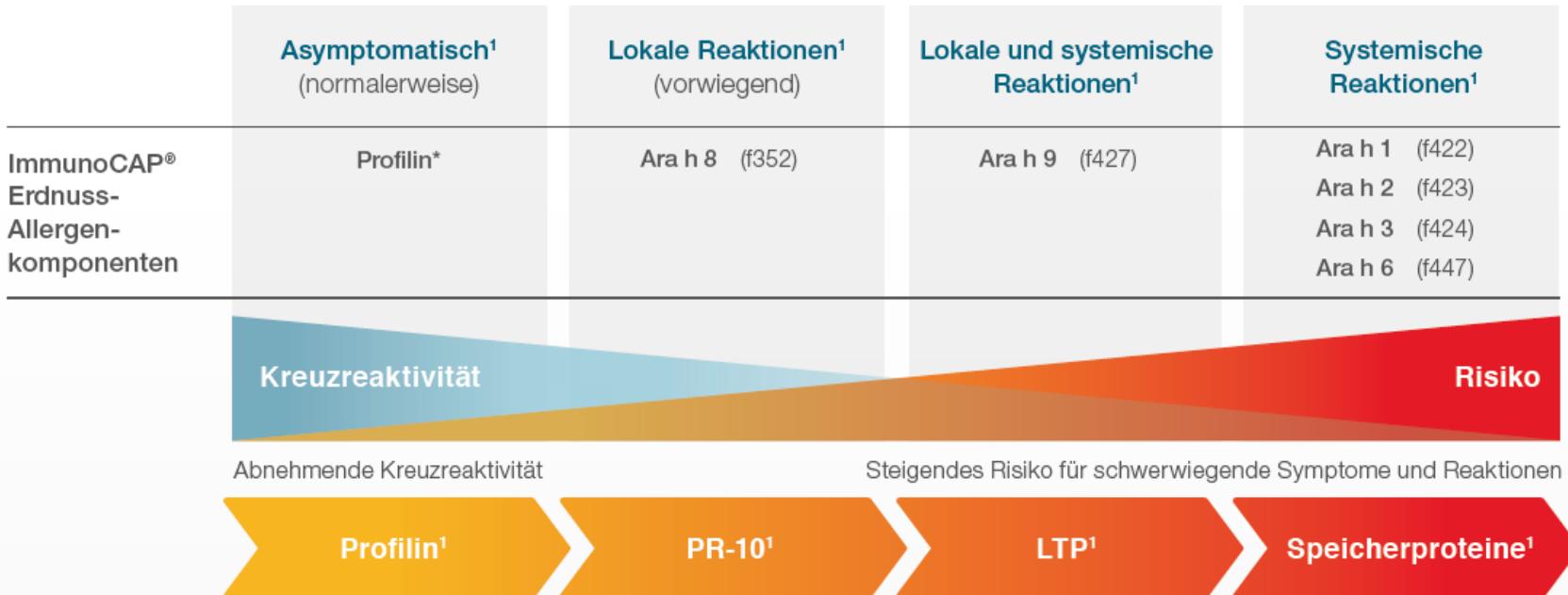
Erdnuss-Allergie

Erdnuss-Allergie



ImmunoCAP®
Gesamtextrakt

Erdnuss (f13)

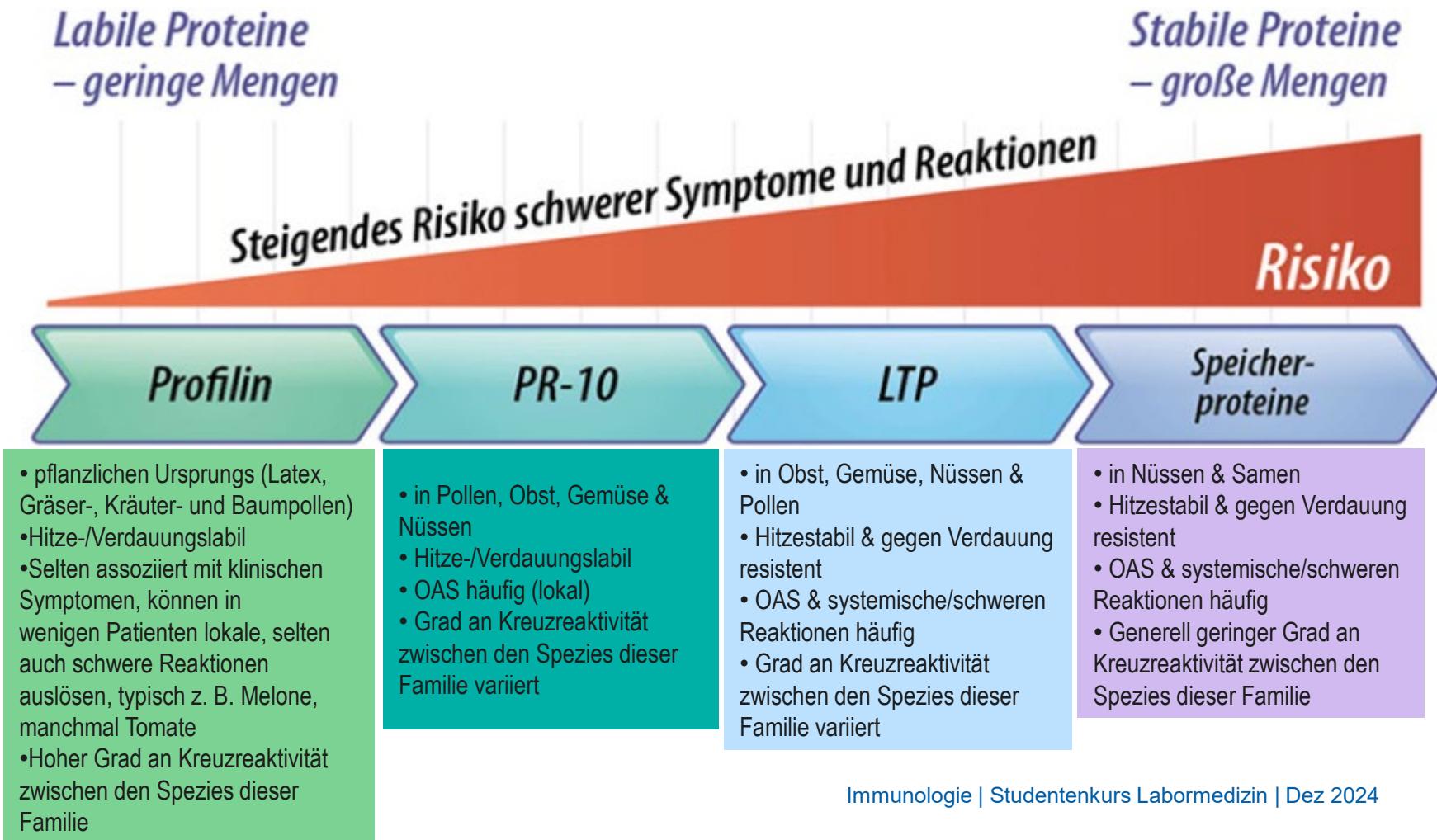


*Alternative
Marker für Profilin:
Phl p 12, Bet v 2
oder Pru p 4

- Labil gegen Hitze und Verdauung
 - Hohe Kreuzreaktivität mit Pollen und pflanzlichen Nahrungsmitteln
 - Geringes Risiko einer Reaktion
- Labil gegen Hitze und Verdauung
 - Vorwiegend lokale Reaktionen
 - Assoziiert mit Birkenpollen-Allergie (Kreuzreaktivität)
- Stabil gegen Hitze und Verdauung
 - Verbunden mit lokalen und systemischen Reaktionen
 - Assoziiert mit Allergien gegen Steinobst (Kreuzreaktivität)
- Stabil gegen Hitze und Verdauung
 - Assoziiert mit systemischen Reaktionen, insbesondere bei Mehrfachsensibilisierung
 - Hinweis auf Primär-sensibilisierung

Wirkungs-Stärke eines Allergens auf Protein Ebene

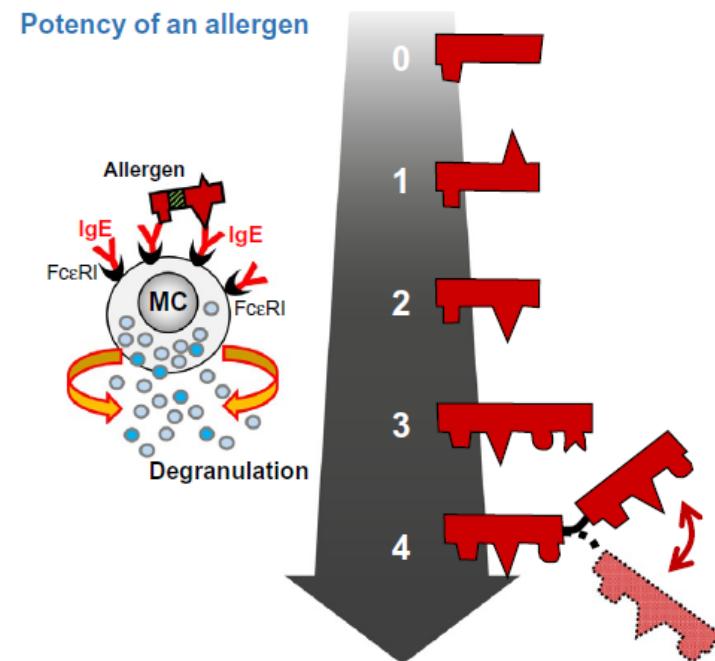
- Stabilität als auch Menge des Proteins beeinflussen die Wirkungs-Stärke eines Allergens
- Proteinfamilie bestimmt Stabilität als auch Menge



Wirkungs-Stärke eines Allergens auf Molekularer Ebene

IgE-Epitope beeinflussen die Wirkungs-Stärke eines Allergens

- IgE Antikörper erkennen oft diskontinuierliche Epitope (Konformationsepitope) > Disruption erniedrigt die IgE Reaktivität stark
- Anzahl und Nähe der IgE Epitope auf einem Allergen beeinflussen die allergische Aktivität > je mehr und umso näher erhöht die IgE Reaktivität

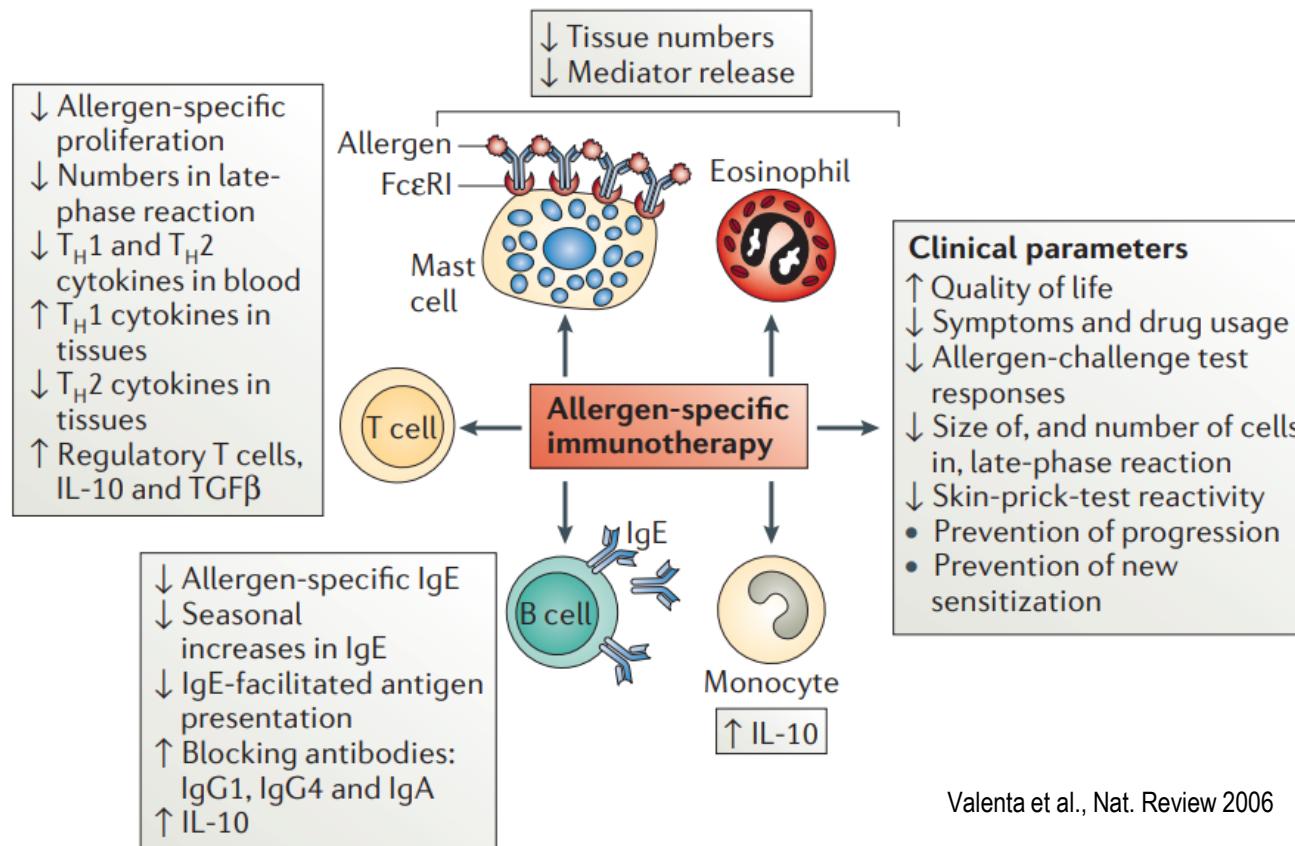


Valenta et al., Adv. Immunol. 2018, 138, 195-256

SIT

Allergen-spezifische Immuntherapie - 'Desensibilisierung'

Mehrere Behandlungen (subkutan oder sublingual) mit langsam steigender Dosis des Allergens (um Nebenwirkungen zu vermeiden) zeigt folgende generelle Effekte auf das Immunsystem und die klinischen Parameter:



Valenta et al., Nat. Review 2006

SIT

SIT mit Allergen-Extrakten

Vorteile:

- relative einfache und kostengünstige Induktion einer Allergen-spezifischen schützenden Immunität (Cox, 2015, 2016)
- Bis jetzt einzige Behandlung welche die Progression von milden Symptome wie z.B. einer Rhinoconjunctivitis zu schweren allergischen Symptome wie z.B. Asthma verhindern kann (Jacobsen et al., 2007; M€oller et al., 2002)
- SIT zeigen zum Teil auch Jahre nach der Behandlung positive Auswirkungen (Durham et al., 1999)

Nachteile:

- Ursprünglich verwendete Allergen-Extrakte > undefinierte Mischungen von Allergenen und nicht-allergenen Proteinen in unklaren Konzentrationen (Brunetto et al., 2010, Casset et al., 2012; Focke, Marth, Flicker, & Valenta, 2008)
 - wichtige Allergene oft nicht vorhanden oder unterrepräsentiert, manchmal auch nur schwach immungen > Schutz ist nur partiell
 - Kontaminationen mit Endotoxinen und Allergenen von anderen Allergen-Quellen > beeinflussen ebenfalls Schutz
- Diverse Nebeneffekte wurden beobachtet (zum Teil lebensbedrohlich) (Epstein, Liss, Murphy-Berendts, & Bernstein, 2016; Winther, Arnved, Malling, Nolte, & Mosbech, 2006)

SIT

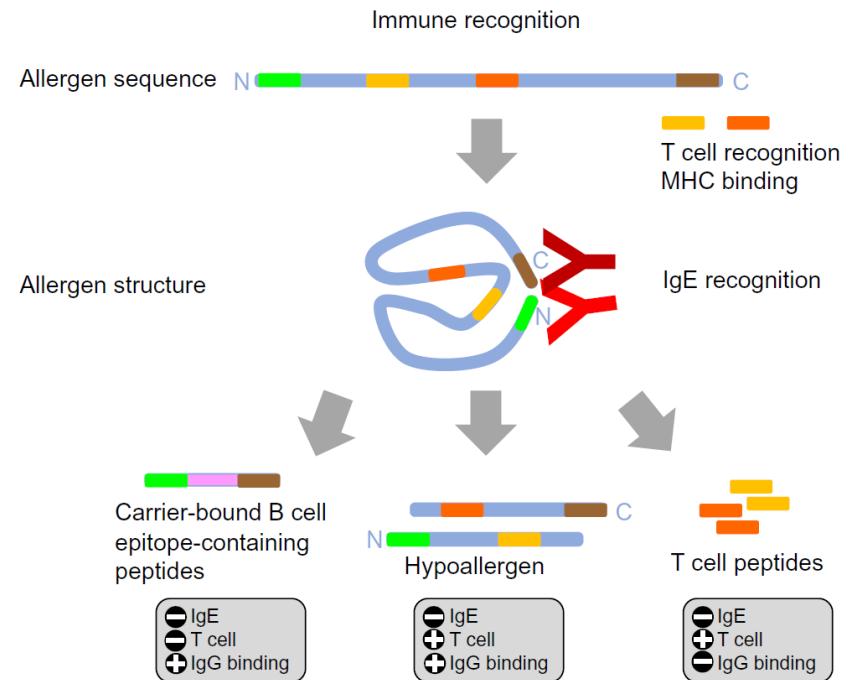
SIT mit molekular gut-definierten Allergen-Derivaten (klinische Studien im Gange)

Molekulare Allergen-Sequenz und Struktur

gibt Informationen über:

- die T-Zell-Epitope welche via MHC präsentiert werden
- sowie auch über IgE Epitope auf Allergenen

> erlaubt die Herstellung von Vakkzinen welche verschiedenen Immun-Mechanismen trigger



Hintergrund

Laura, 16 Jahre alt

Fallbeispiel 1

Vorgeschichte: Wiederkehrende leichte bis moderate saisonale Rhino-Konjunktivitis während des Frühjahrs seit dem 9. Lebensjahr

Diagnostik mit 11 Jahren

Haut-Prick-Testergebnisse

Birkenpollen +5
Eschen-, Gras- und Beifußpollen negativ getestet

Diagnose: Birkenpollen-Allergie

Behandlung: Antihistaminika und lokale Steroide während der Birkenpollensaison

Weitere Symptome mit 16 Jahren

Laura zeigt eine saisonale Rhino-Konjunktivitis während des Frühjahrs, die sich in den letzten Jahren graduell verschlimmert hat. Im vergangenen Jahr trat zum ersten Mal nach dem Verzehr von Äpfeln Juckreiz im Mund auf. Empfehlungen hinsichtlich der möglichen Apfel-Allergie werden nun benötigt.

	Haut-Prick-Test	ImmunoCAP® IgE (kU _A /l)
Birkenpollen	+6	33,3 (t3)
Apfel	+3	10,4 (f49)

ImmunoCAP Allergenkomponenten (kU_A/l)

Birke	Apfel
Bet v 1, PR-10 Protein (t215)	35,2
Bet v 2 (t216)	< 0,1
Bet v 4 (t220)	< 0,1
Bet v 6 (t225)	< 0,1
Mal d 1, PR-10 Protein (f434)	16,3
Mal d 3 (f435)	< 0,1

Was sagen sie auf Grund der Diagnostik zu einer mögliche Apfel-Allergie?

Fallbeispiel 1 - Auflösung

Interpretation der Testergebnisse mit Allergenkomponenten

Lauras Symptome nach dem Verzehr von Äpfeln sind auf ihre Birkenpollen-Allergie zurückzuführen. Die Sensibilisierung gegen Mal d 1 führt sehr wahrscheinlich zu oralen Symptomen aufgrund der Kreuzreakтивität des PR-10 Proteins aus Birke (Bet v 1) und Apfel (Mal d 1). Laura kann in Zukunft auch gegen andere PR-10-haltige pflanzliche Nahrungsmittel wie Pfirsich, Birne, Haselnuss, Karotte oder Sellerie Symptome ausbilden.

Finale Diagnose: Birkenpollen-Allergie und Birkenpollen-assoziierte Apfel-Allergie

Behandlung: Antihistaminika und lokale Steroide während der Birkenpollensaison. Eine Birkenpollen-SIT wird empfohlen. Vermeidung von Äpfeln in roher Form, falls orale Symptome als unangenehm empfunden werden. Gekochte Äpfel werden vertragen.

Hintergrund

Carolin und Emma, beide 16 Jahre alt

Fallbeispiel 2

Vorgeschichte: Ekzem im Kleinkindalter, jetzt Rhinokonjunktivitis während der Pollensaison und gelegentliche lokale Beschwerden im Mund nach Erdnussverzehr.

Familiärer Hintergrund: keine bekannten Allergien

Diagnostik

Prick-Test mit 5 Jahren	Carolin	Emma
Prick-Test:	Erdnuss +4	Erdnuss +4
Diagnose:	Erdnuss-Allergie	Erdnuss-Allergie
Behandlung:	Strikte Vermeidung von Erdnuss	

IgE-Test und orale Erdnuss-Provokation mit 16 Jahren		
Spezifisches IgE :	Erdnuss: 26 kU _A /l	Erdnuss: 28 kU _A /l
Provokationstest:	Keine Symptome	Urtikaria, Rhinitis, Husten, Müdigkeit



Würden Sie auf Grund der Resultate etwas an der Erstdiagnose ändern?

Fallbeispiel 2

Auflösung

	Carolin	Emma
Diagnose	Keine "echte" Erdnuss-Allergie	Erdnuss-Allergie
Behandlung	Strenge Erdnuss-freie Diät nicht nötig	Weiterhin strikte Vermeidung von Erdnuss

Interpretation der Testergebnisse mit Allergenkomponenten

Positiv für Ara h 8 (PR-10 Protein)
Die Testergebnisse zeigen eine Pollen- assoziierte Nahrungsmittelallergie mit lokalen Reaktionen im Mund beim Verzehr von Erdnuss.

Positiv für Ara h 1, Ara h 2 und Ara h 3 (Speicherproteine) Ara h 8 (PR-10 Protein)

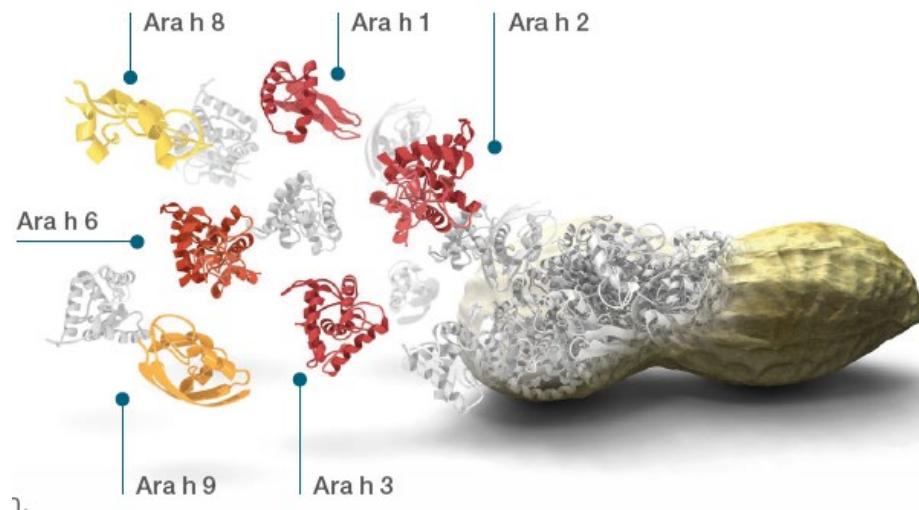
Die Testergebnisse zeigen ein erhöhtes Risiko schwerer Reaktionen nach dem Verzehr von Erdnuss, selbst in kleinsten Mengen

Spezifische Marker:

Ara h 1 (f422)
Ara h 2 (f423)
Ara h 3 (f424)
Ara h 6 (f447)

Kreuzreaktive Marker:

Ara h 8 (f352; PR-10 Protein)
Ara h 9 (f427; nsLTP)



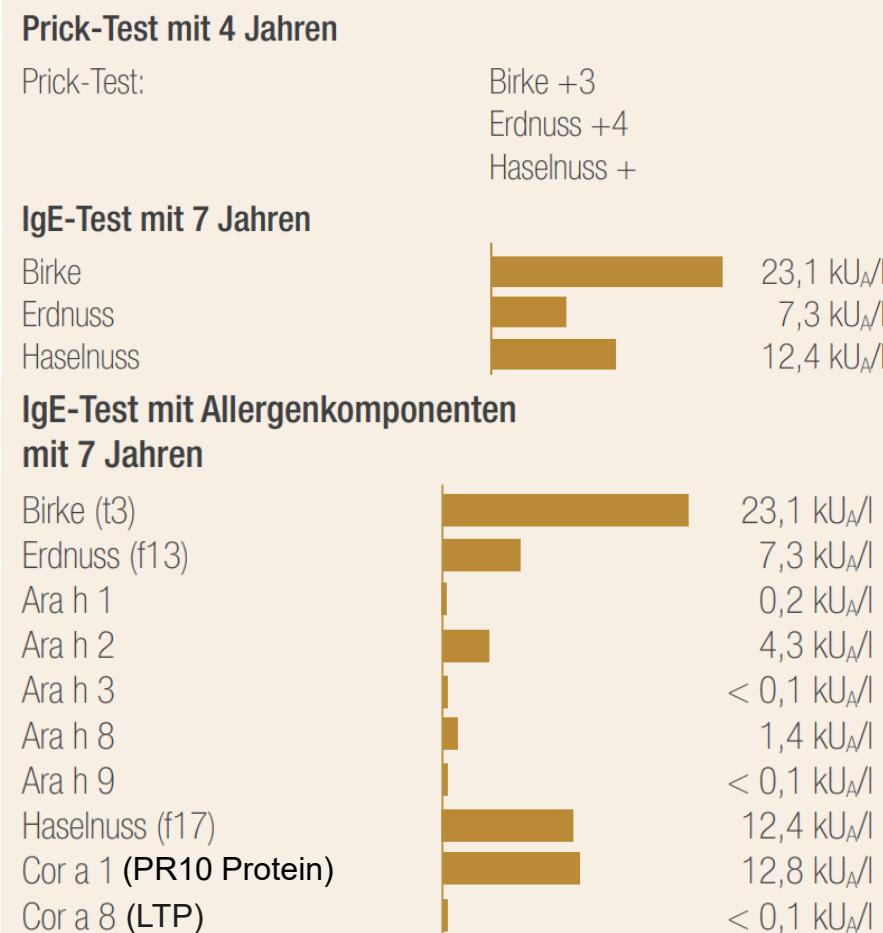
Hintergrund

Max, 8 Jahre alt

Fallbeispiel 3

Vorgesichte Ekzem im Alter von acht Monaten bis sechs Jahren, Asthmaanfälle bei Infekten und größeren Anstrengungen, Rhinokonjunktivitis während der Baumpollensaison, Juckreiz im Mund. Familiärer Hintergrund: Mutter allergisch auf Nüsse, jüngerer Bruder allergisch auf Hühnerei, Kuhmilch, Erdnuss und Baumpollen

Diagnostik



Was ist ihre Diagnose?

Auflösung

Fallbeispiel 3

- Das positive Testergebnis auf Ara h 2 (Speicherprotein) zeigt ein erhöhtes Risiko für schwere Reaktionen beim Verzehr von Erdnüssen. Deshalb ist eine strikte Vermeidung von Erdnüssen notwendig.
- Das positive Testergebnis auf Cor a 1 (Bet v 1 Homolog) weist auf eine Pollen-assoziierte Nahrungsmittelallergie hin. Aufgrund der familiären Vorbelastung besteht aber eine begründete Angst vor schweren Reaktionen. Eine Exposition mit Haselnuss beim Arzt könnte die Angst vermindern, wenn Max nur mit Juckreiz im Mund reagiert.
- Eine Birkenpollen-Allergie wurde bestätigt, die Medikation mit Antihistaminika während der Baumpollensaison ist indiziert.

Proteingruppen der ImmunoCAP® Haselnusskomponenten

rCor a 1 (f428) Bet v 1-Homolog/PR-10 Protein

- Mit oralem Allergiesyndrom in Verbindung gebracht
- Marker für eine Kreuzreaktion mit Birkenpollen
- Partiell hitzelabiles Protein

rCor a 8 (f425) Lipid-Transfer-Protein (nsLTP)

- Mit schweren Reaktionen in Verbindung gebracht, zusätzlich zum oralen Allergiesyndrom (OAS)
- Stabil gegenüber Hitze und Verdauung

nCor a 9 (f440) Speicher-Protein (11S Globulin)

- Stabil gegen Hitze und Verdauung
- In hoher Konzentration in Haselnuss vorhanden
- Assoziiert mit systemischen Reaktionen

rCor a 14 (f439) Speicher-Protein (2S Albumin)

- Stabil gegen Hitze und Verdauung
- In hoher Konzentration in Haselnuss vorhanden
- Assoziiert mit systemischen Reaktionen

TakeHome Message

Allergie vs. Sensibilisierung

Allergie:

Symptome einer allergischen Erkrankung



Spezifisches IgE

Sensibilisierung:

Nachweis von spezifischem IgE ohne Symptome



A large blue rectangular overlay covers the center of the image, containing white German text. In the bottom right corner, there is a small circular inset showing a street view with buildings and trees at night.

Danke für ihre
Aufmerksamkeit