



BIOSCIENTIA
Medizin. Labor. Service.

Fachinformation

Allergische Erkrankungen

Möglichkeiten der in-vitro-Diagnostik



Allergieauslöser finden (noch) gezielter therapieren. sIgE, molekulare und zellulären Tests. Nutzen Sie die Möglichkeiten des Labors.

Darum Geht's

- **Obwohl die Anamnese eine Schlüsselstellung in der Allergologie einnimmt und dazu beiträgt, Symptome zu identifizieren, können nur der Hauttest und die Untersuchung des spezifischen IgE den Nachweis einer IgE-vermittelten Reaktion erbringen.**
- **In-vitro-IgE-Diagnostik kann unabhängig von Alter, Symptomen, Krankheitsaktivität und Medikation durchgeführt werden.**
- **Mit Hilfe rekombinant hergestellter Allergenkomponenten kann die ursächliche Primärsensibilisierung identifiziert und zum Beispiel eine individuelle Entscheidung für oder gegen eine spezifische Immuntherapie getroffen werden.**

Prävalenz

Eine Allergie ist eine verstärkte, spezifische Abwehrreaktion des Immunsystems gegenüber an sich harmlosen Substanzen im Sinne einer krankmachenden Überempfindlichkeit. Sie kann unterschiedliche Krankheitsbilder auslösen.

Konservativen Schätzungen zufolge leiden bis zu 30 % der deutschen Bevölkerung an allergischen Symptomen.

Neuere Untersuchungen aus den Jahren 2003–2006 zu Allergien bei Kindern und Jugendlichen zeigen alarmierendere Daten: danach leiden bis zu 8,6 % unter Asthma und bis zu 20,3 % unter Heuschnupfen.

Der Anteil Kinder, die gegen mindestens eins der getesteten Allergene sensibilisiert waren, liegt bei bis zu 51 %.

Pathogenese

Zu den wichtigsten allergischen Erkrankungen gehören

- Allergische Rhinokonjunktivitis (saisonal, ganzjährig),
- Asthma bronchiale,
- Atopisches Ekzem,
- Urtikaria,
- Kontaktdermatitis sowie
- Allergische Alveolitis

Die im Rahmen dieser Erkrankungen auftretenden Symptome können bis zu lebensbedrohlichen Formen eines anaphylaktischen Schocks führen. Zugrunde liegt dabei eine chronisch entzündliche Reaktion in jeweils betroffenen Organ.

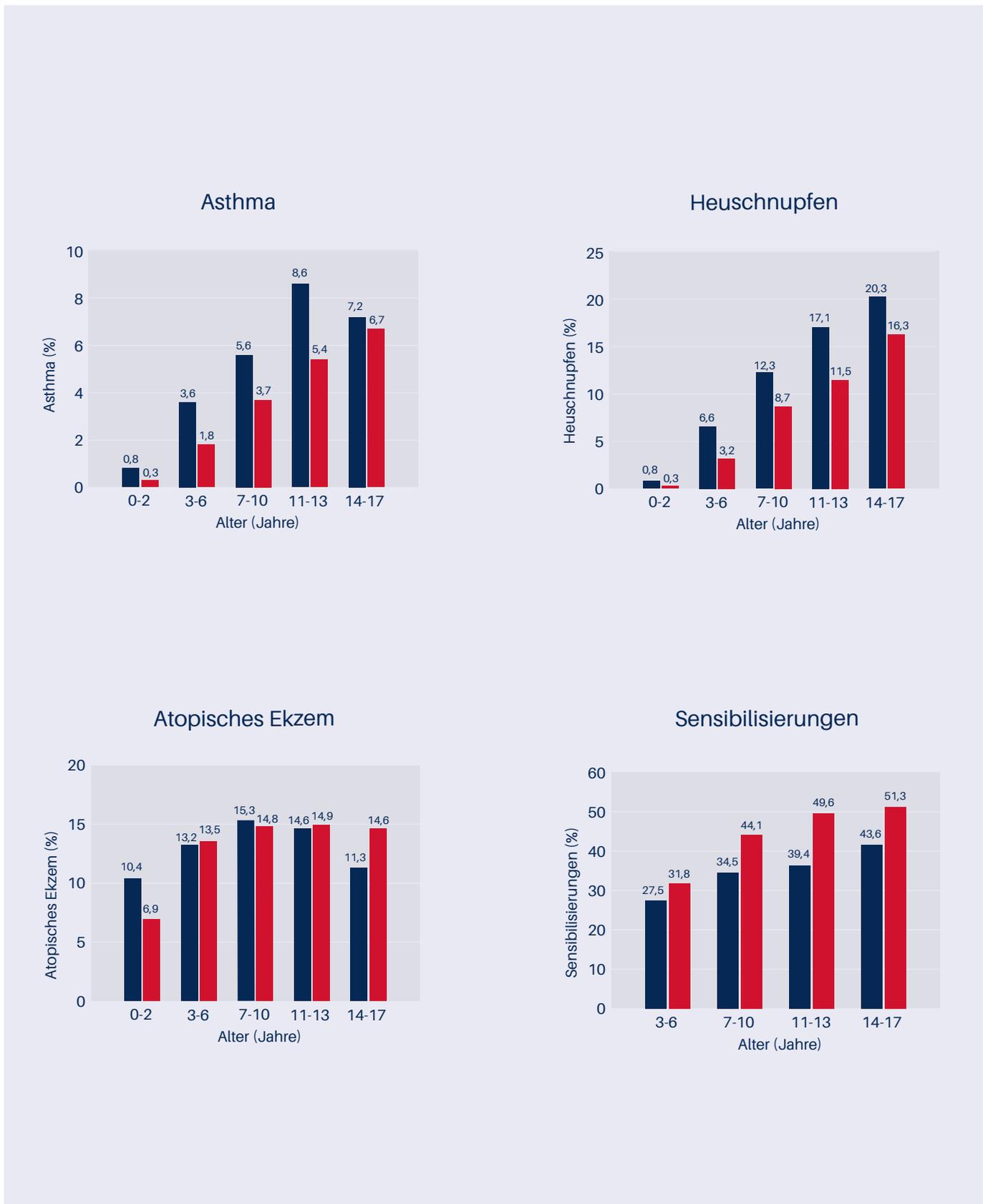


ABB. 1 Allergien bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland
 Daten aus dem Kinder- und Jugend-Gesundheitssurvey 2003-2006 [1]

Aktuell steht im Gegensatz zu den 90er-Jahren das angeborene Immunsystem im Vordergrund der Grundlagenforschung. Trotz Entdeckungen im Bereich Antigenpräsentierender Zellen (APC), T-Zell-Funktion (TH1/TH2-Konzept) und deren Einfluss auf die IgE-Produktion der B-Zellen ist die Pathogenese der Fehlregulation des Immunsystems noch nicht endgültig geklärt. TH2-Zellen wird jedoch entscheidender Einfluss auf die allergische Entzündungsantwort zugeschrieben.

Neben genetischer Prädisposition hat unsere Umwelt maßgeblichen Einfluss auf Ausprägung und Ausbildung allergischer Erkrankungen. Dieser Einfluss wird im Anstieg allergischer Erkrankungen innerhalb der letzten zwei bis drei Generationen deutlich.

In den 80er-Jahren stand die „Schadstoffhypothese“ im Mittelpunkt der epidemiologischen Forschung.

Durch Umwelttoxinen wie z. B. Dieselruß-Partikel oder Tabakrauchbestandteile wird die Entwicklung einer unspezifischen TH2-abhängigen Antwort gefördert. Somit sind Schadstoffe zumindest für die Ausprägung einer allergischen Immunantwort mitverantwortlich.

Im Laufe der 90er-Jahre beschäftigte man sich zunehmend mit Faktoren, die vor der Ausbildung allergischer Erkrankungen bewahren sollten: die

„Hygienehypothese“ wurde entwickelt. Sie besagt, dass Kinder im ländlichen Raum weniger unter allergischen Erkrankungen leiden als Kinder, die im städtischen Bereich aufwachsen. Man geht davon aus, dass bestimmte Mikroorganismen unter bestimmten Expositionsbedingungen modellierenden Einfluss auf das Immunsystem haben.

ATOPIE-PRÄVALENZ	RISIKO (%)
Beide Elternteile gesund	15-20
Ein Elternteil atopisch erkrankt	30-40
Beide Elternteile atopisch erkrankt	50-80

TAB. 1 Genetisches Atopierisiko

Bedeutung einer adäquaten Diagnostik

Trotz der hohen Prävalenz allergischer Erkrankungen wird nur ein kleiner Teil der Patienten einer adäquaten Versorgung zugeführt. Der Grund ist nicht zuletzt darin zu sehen, dass der klassische Weg der Diagnosestellung (Anamnese – Hauttest – Labordiagnostik – Provokationsteste), wie er immer noch in einigen Lehrbüchern gefordert wird, nur bei einem Teil der Patienten zielführend und speziell in der Pädiatrie nur begrenzt anwendbar ist.

Letztendlich ist dieser klassische Weg der Diagnosestellung aufgrund der hohen Prävalenz nur einer begrenzten Patientenzahl zeitnah zugänglich. Überdies ist die klinische Symptomatik nicht immer richtungsweisend. Bedenkt man, dass

- 1/3 aller Ekzeme im Kleinkindalter allergisch bedingt sind,
- gut 2/3 der saisonalen und perennalen Rhinitiden im Kindesalter allergisch bedingt sind
- und 1/3 der Vorschulkinder und 2/3 der Schulkinder mit rezidivierendem Giemen an einer allergischen Erkrankung leiden,

wird die Notwendigkeit bewusst, auch dem nicht auf Allergien spezialisierten Arzt diagnostische Hilfestellungen an die Hand zu geben. Denn nur die frühzeitige Einordnung eines Symptoms oder einer Erkrankung als allergisch bedingt, erlaubt eine zielgerichtete Behandlung.

So kann in vielen Fällen die typische Allergikerkarriere (Ekzem – Rhinokonjunktivitis – Asthma) verhindert oder zumindest abgemildert werden.

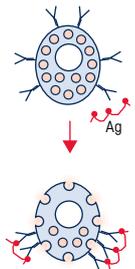
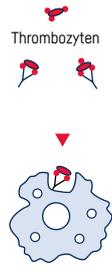
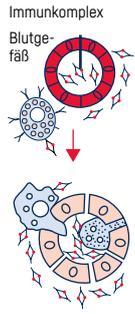
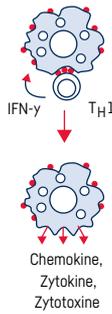
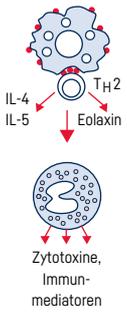
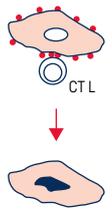
	TYP I	TYP II	TYP III	TYP IV		
AUSLÖSER DER IMMUNANTWORT	IgE	IgG	IgG	T H1- Zellen	T H2-Zellen	Zytotoxische T-Zellen (CTL)
ANTIGEN	lösliches Antigen (Allergen)	zell- oder matrixassoziiertes Antigen	lösliche Antigene	lösliches Antigen	lösliches Antigen	zell-assoziiertes Antigen
PATHOMECHANISMEN	(z. B. Histamin) aus der Effektorzelle (z. B. Mastzelle)	Antikörpervermittelte zytotoxische Reaktion	Immunkomplexbildung und Komplementaktivierung	Makrophagenaktivierung	Eosinophilenaktivierung	T-Zell-vermittelte Zytotoxizität
						
KLINISCHE BESPIELE	Allergische Rhinitis, Allergische Konjunktivitis, anaphylaktische Reaktion	Einige Medikamentenallergien	Serumkrankheit, Arthus Reaktion	Kontaktdermatitis, Tuberkulinreaktion	Chronisches Asthma, chronische allergische Rhinitis	Kontaktdermatitis

ABB. 2 Einteilung der verschiedenen Formen allergischer Reaktionen nach Coombs und Gell

Allergiediagnostik

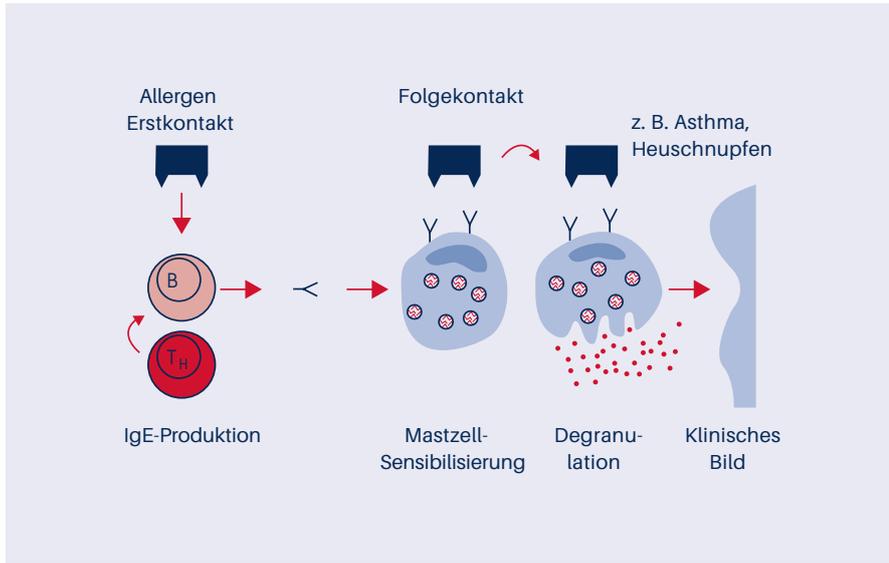
Das von Coombs und Gell entwickelte Denkmodell (Abb. 2) zum Verständnis von allergischen Reaktionen umfasst vier Typen.

Spricht man von Allergie ist meist die Immunreaktion vom Soforttyp (Typ I) gemeint (Abb. 3).

Der vorliegende Bericht befasst sich deshalb hauptsächlich mit dieser Art der Unverträglichkeitsreaktion.

Die Grundlage dieser Immunreaktion ist die Anwesenheit von IgE-Antikörpern gegen körperfremde Strukturen. Aus diesem Grunde hat der

Nachweis von IgE die zentrale Bedeutung in der Diagnostik allergischer Erkrankungen.



Gesamt-IgE

Gesamt-IgE wird nach wie vor häufig als Suchtest genutzt. Im Gesamtkontext ist die Bestimmung sicher hilfreich, als alleiniger Parameter zum Atopie-Screening ist Gesamt-IgE indes nur eingeschränkt geeignet. Einerseits geht eine Vielzahl von Erkrankungen (Infektionserkrankungen, Parasitosen, Immundefekte) mit Erhöhung des Gesamt-IgE einher (geringe Spezifität), andererseits schließt ein „normales“ Gesamt-IgE eine atopische Erkrankung nicht aus (Abb. 4).

Die Bestimmung des Gesamt-IgE ist in jedem Falle notwendig, um die Ergebnisse des spezifischen IgE richtig interpretieren zu können.

Sehr hohe Werte können zu falsch positiven Ergebnissen bei der Bestimmung des spezifischen IgE (sIgE) führen, sehr niedrige Werte zu falsch negativen Werten bei sensibilisierten Patienten.

ABB. 3 Mechanismus der allergischen Typ I-Reaktion
 Beim Erstkontakt mit einem Allergen (Antigen) kommt es zu einer spezifischen Immunantwort über antigenpräsentierende Makrophagen, aktivierte T- und B-Lymphozyten zur Bildung von allergenspezifischen IgE-Antikörpern. Diese können an spezifische Rezeptoren der Mastzelle binden. Beim Folgekontakt mit dem Allergen bindet dieses an die IgE-Antikörper, was die Degranulation der Mastzelle zur Folge hat und damit zur Ausschüttung von Mediatoren wie Histamin führt. Diese bewirken die bekannten klinischen Reaktionen wie Niesen, Juckreiz, klare Nasensekretion und Hautreizungen.

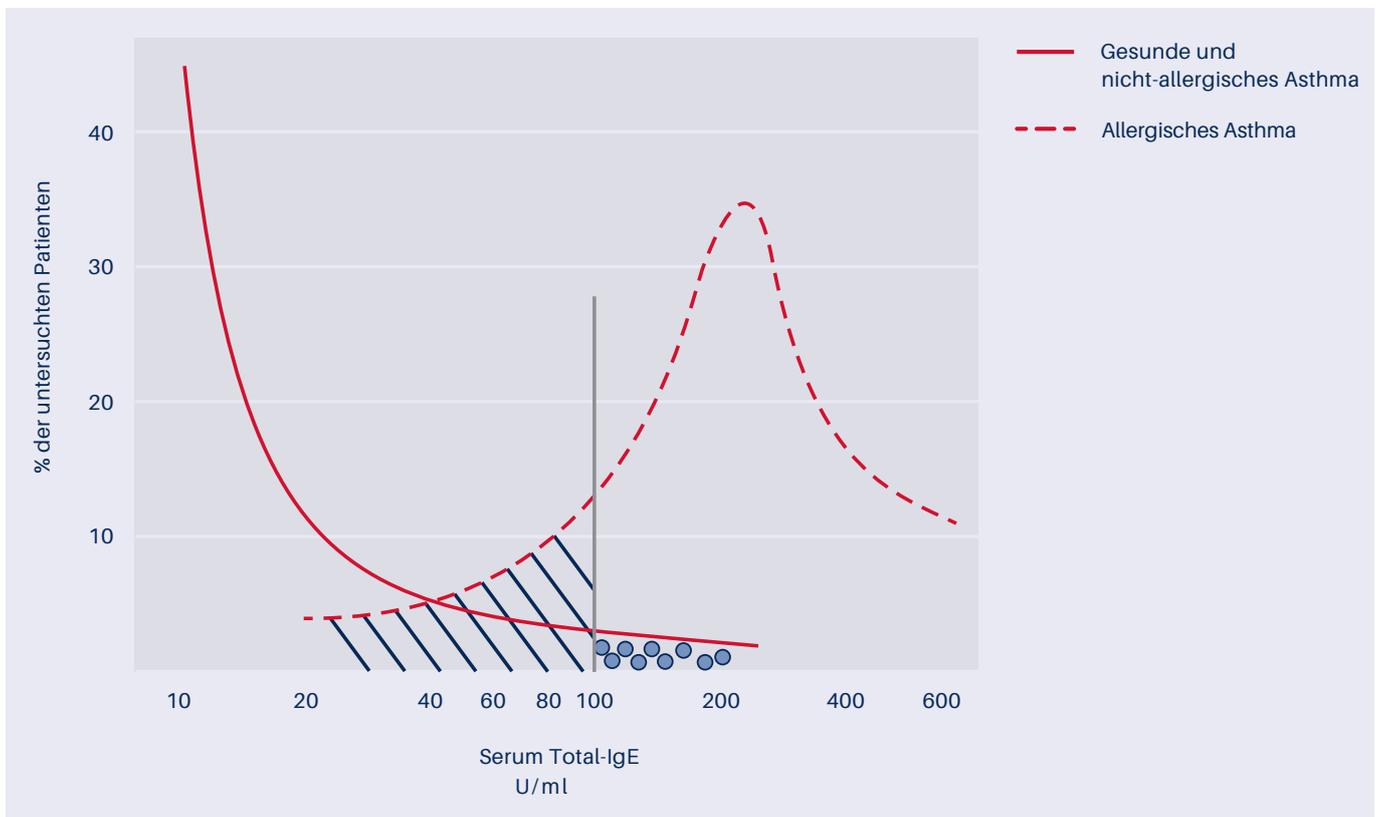


ABB. 4 IgE-Konzentrationen bei Gesunden und Patienten mit nicht-allergischem Asthma und bei Patienten mit allergischem Asthma
 Bei einem Referenzwert < 100 U/ml ist deutlich zu erkennen, dass Normalwerte bei Patienten mit allergischem Asthma gefunden werden (☹☹☹), aber auch Gesunde erhöhte Werte haben können (☹☹☹☹).

Spezifisches IgE (sIgE)

Die Labordiagnostik steht und fällt mit der Qualität der eingesetzten Allergene und Allergenkomponenten. Sie beeinflussen maßgeblich das Messergebnis.

Die wichtigsten Einflussgrößen sind:

- Herkunft, Herstellung
- Extraktion
- Kopplung (an feste Phasen oder Markermoleküle)

Die in Deutschland verwendeten Reagenzien weisen diesbezüglich erhebliche Unterschiede auf. Aus diesem Grund lassen sich die Ergebnisse verschiedener Hersteller oft nur sehr begrenzt miteinander vergleichen.

In der ersten Stufe der Labordiagnostik steht meist die Untersuchung auf Gesamt-IgE und allergenspezifischer IgE mit Allergengemischen in so genannten Screens oder Panels z. B. dem Inhalationsscreen SX 1.

Ein weiterer diagnostischer Ansatz ist es, Profile der wichtigsten Allergene für häufige Krankheitsbilder zu definieren und sie als so genannte „Symptomprofile“ zu verwenden. Die Differenzialdiagnose von häufigen

Symptomen der haus- und kinderärztlichen Praxis wird damit vereinfacht.

Seit einigen Jahren gibt es ein zuverlässiges diagnostisches Konzept, welches eine kostengünstige Stufendiagnostik ermöglicht (Abb. 5).

Für die meisten Allergene besteht eine sehr gute klinische Sensitivität und Spezifität sowie eine gute Korrelation zu Hautreaktivität und Symptom-Scores. Die Palette der kommerziell verfügbaren Allergene ist groß. Insbesondere bei der Diagnostik der Nahrungsmittelallergie bestehen deutliche Vorteile gegenüber den Hauttestungen. Kommerziell erworbene Extrakte zur Hauttestung haben oft eine geringe Haltbarkeit, was besonders bei selteneren Allergenen kostenintensiv ist.

Die Hauttestung mit Nahrungsmittelallergenen ist auch deshalb nicht unproblematisch, da einige Allergene (Tomate, Gewürze) an sich bereits zu Hautirritationen führen können und somit die Ablesbarkeit stark einschränken.

Bei Allergenen, die bekanntermaßen zu bedrohlichen Reaktionen führen können (Nüsse, Soja, Milch, Fisch, Krustentiere), geht die Empfehlung

dahin, möglichst auf den Hauttest zu verzichten und ausschließlich Labordiagnostik durchzuführen.

sIgE wird üblicherweise mittels Immunoassay bestimmt. Zudem finden seit einigen Jahren Streifenteste (festgelegte Panel) Verbreitung. Die quantitative Bestimmung von sIgE ist eigentlich keine „wirkliche“ Quantifizierung im Sinne einer exakten Messung mit standardisierten Einheiten (z. B. mg/l).

Stattdessen definiert man „künstliche“ Einheiten (z. B. IU/l), von denen eine der bekanntesten die RAST- oder ImmunoCAP-Klassen sind. Die Patientenwerte beziehen sich hierbei auf eine interne, für jeden Hersteller individuelle, Eichkurve. Auch aus diesem Grund sind direkte Vergleiche von Messwerten, die mit Tests unterschiedlicher Hersteller ermittelt wurden, meist nicht möglich.

Grundsätzlich gilt, dass nachweisbare sIgE-Titer eine Sensibilisierung anzeigen (genuine Sensibilisierung oder kreuzreagierende Ak). Die klinische Aktualität und Relevanz muss im klinischen und anamnestischen Kontext bewertet werden. Bei widersprüchlichen Befunden gilt nach wie vor der Provokationstest als Goldstandard.

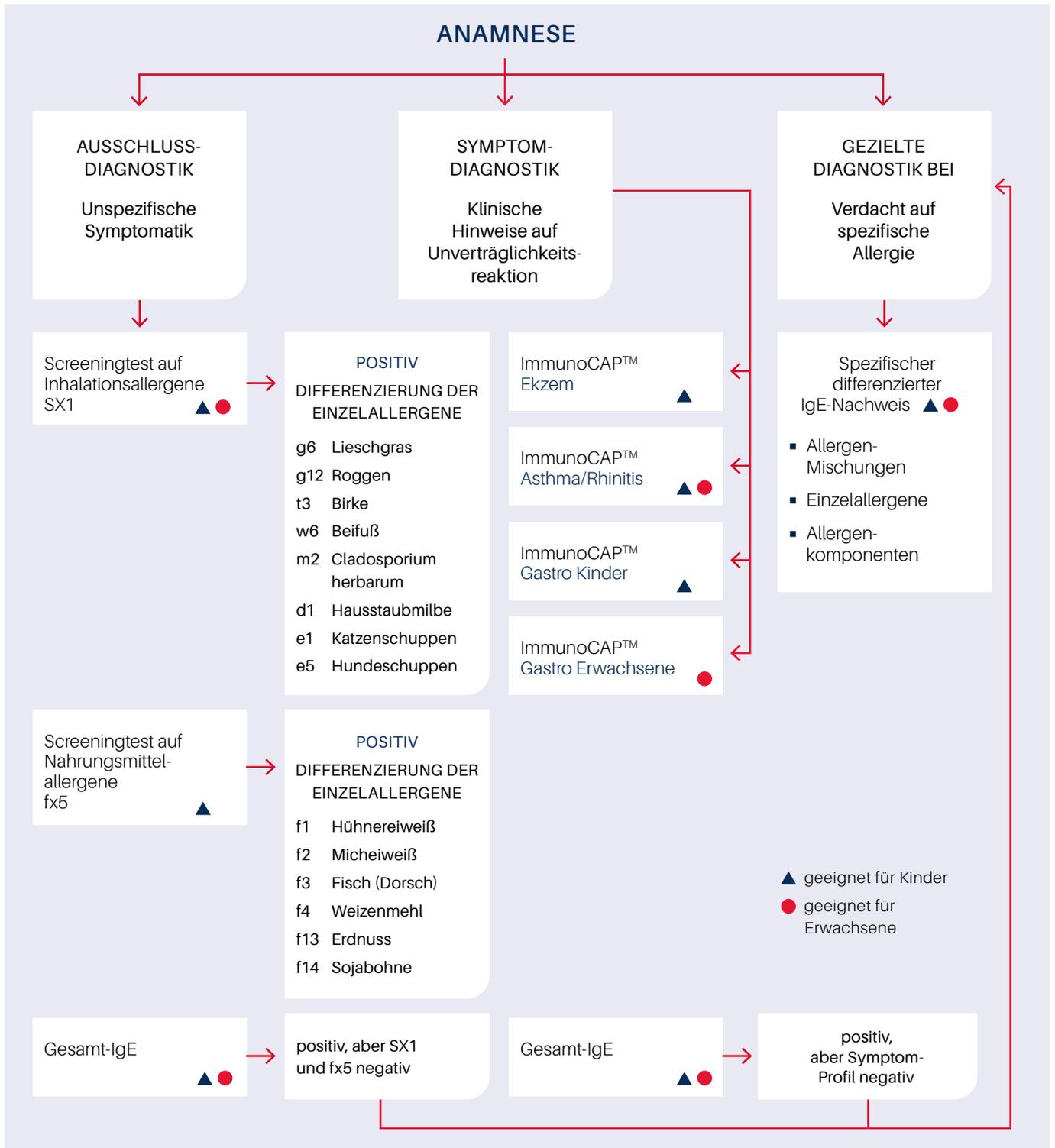


ABB. 5 Stufendiagnostik Allergie

Auch wenn die klinische Symptomatik und die Antikörpertiter nicht in eine lineare Korrelation gebracht werden können, besteht bei einigen Allergenen eine sehr deutliche Beziehung zwischen der Höhe des spezifischen IgE im Serum und der Wahr-

rscheinlichkeit einer klinischen Reaktion (Tab.2). Nachgewiesen wurde dies inzwischen für einige Nahrungsmittelallergene wie Hühnerei und Kuhmilch, aber auch für Inhalationsallergene (Lieschgras, Birke u. a.). Für einige Allergene wird inzwischen empfohlen, auf die

Provokation zu verzichten, wenn der Titer eine gewisse Höhe erreicht hat.

Bei diesen Patienten ist mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit von einer klinischen Reaktion auszugehen.

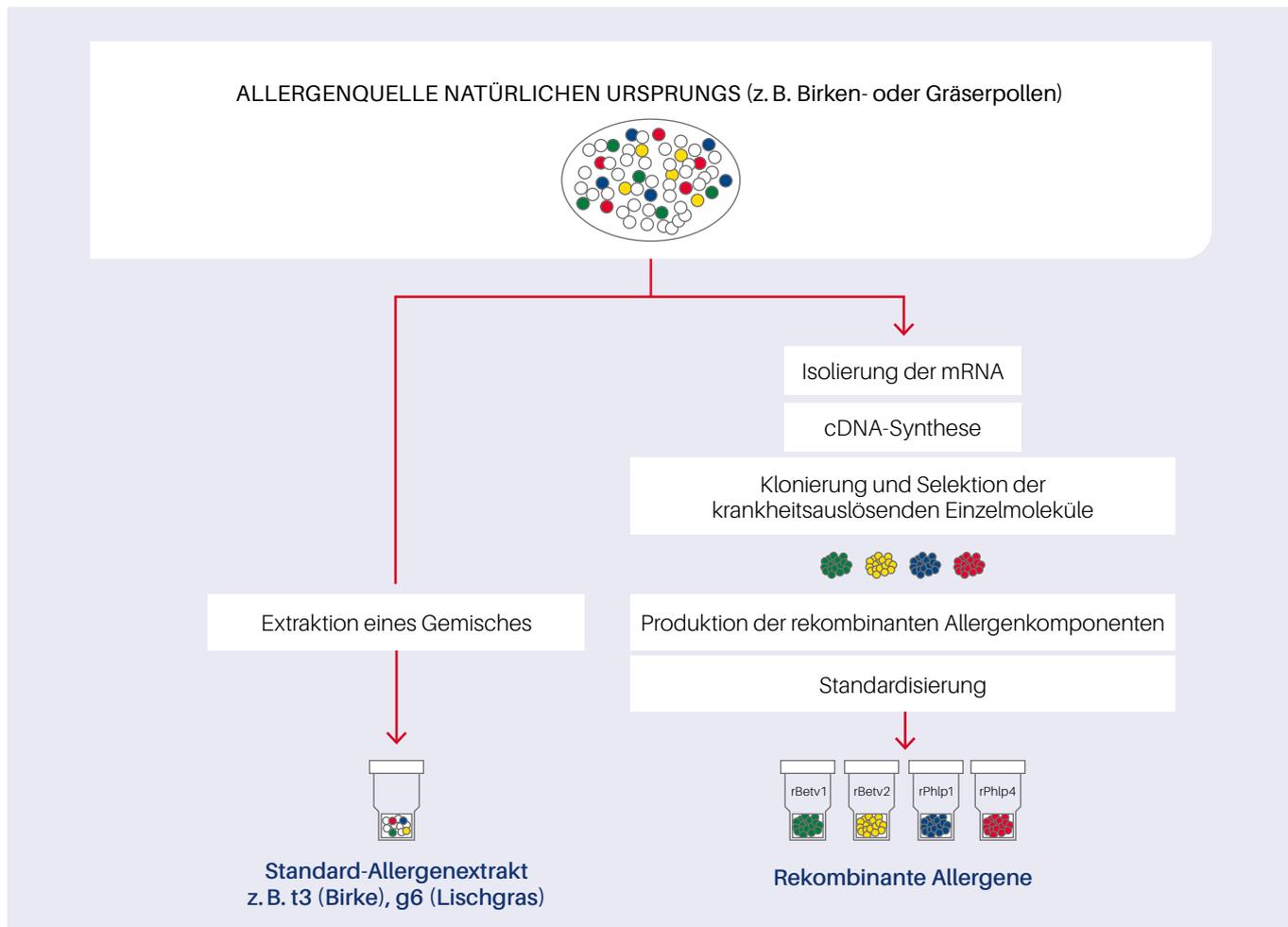


ABB. 6 Schematische Darstellung der Herstellung rekombinanter Allergene und gereinigter Allergenextrakte
 Entscheidend für die Gewinnung rekombinanter Allergene ist die Kenntnis über das krankheitsauslösende Molekül. Ist dieses bekannt (z. B. Bet v 1), kann die entsprechende Nukleinsäure (mRNA) isoliert und mit entsprechenden biotechnologischen Methoden das rekombinante Molekül hergestellt werden.

ALLERGEN	ENTSCHEIDUNGSPUNKT (KU/L)	POSITIVE PREDICTIVE VALUE (%)	SPEZIFITÄT (%)
Ei	7	98	98
Milch	15	95	94
Erdnuss	14	100	100
Soja	30	73	94
Weizen	26	74	92

TAB. 2 Individuelle Entscheidungspunkte für verschiedene Allergene
 Sensitivität und Spezifität zellulärer Verfahren

Niedrige Messwerte IgE

Aufgrund verbesserter Technologien ist es inzwischen zuverlässig möglich, den Messbereich unterhalb 0,35 U/l zu erfassen. Es stellt sich deshalb die Frage der Relevanz dieser Werte. Momentan kann diese Frage nicht abschließend beantwortet werden.

Mögliche Vorteile (möglichst frühe Erfassung einer Sensibilisierung, verbesserte Aussage bei Neugeborenen und Kleinkindern, Erfassung niedriger Werte bei Insektengiftallergien) und mögliche Nachteile (Erfassung klinisch nicht relevanter Sensibilisierungen mit der Gefahr einer nutzlosen oder gar gefährlichen Therapie für den Patienten) halten sich offenbar die Waage. Wir bei Bioscientia berichten und kommentieren die niedrigen IgE-Werte.

Rekombinante Allergene

Durch die Fortschritte in der molekularbiologischen Technologie stehen seit einigen Jahren kommerzielle Tests mit rekombinant hergestellten Allergenen zum Nachweis sIgE-Antikörper zur Verfügung (Abb. 6).

Die Verwendung dieser modernen biotechnologischen Methoden erlaubt die Produktion definierter Allergenkomponenten in konstant hoher Qualität und in ausreichender Menge.

Ein primäres Ziel beim Einsatz dieser Untersuchungsmethoden ist die individuelle Entscheidung für oder gegen eine spezifische Immuntherapie (SIT). Anhand der Ergebnisse kann der behandelnde Arzt entscheiden, ob für den Patienten die Therapie einen Nutzen hat oder ob sie mit hoher Wahrscheinlichkeit erfolglos sein wird. Sowohl für den Patienten als auch aus ökonomischer Sicht ist dies ein deutlicher Fortschritt gegenüber dem bisher notwendigen „Trial und Error“.

Die üblicherweise in der Primärdiagnostik verwendeten, aus natürlichen Quellen gereinigten,

Allergenextrakte sind für diese Fragestellung ungeeignet (Abb.6). Sie enthalten Gemische aus allergenen und nicht-allergenen Komponenten und erlauben keine verantwortungsvolle Aussage hinsichtlich einer derartigen Entscheidung.

Im Zuge der Entwicklung dieser Technologie wurden Hunderte Allergene definiert und in Majorallergene und Minorallergene unterteilt. Allergene, mit denen mehr als 50 % der Probanden reagierten, werden als Majorallergene bezeichnet.

Die bekanntesten Majorallergene (Inhalation) sind:

- Bet v 1 (Birkenpollen)
- Phl p 1 und p 5 (Lieschgraspollen)
- Der p 1 und p 2 (Hausstaubmilben)
- Fel d 1 (Katze)

Als zweites Ziel im Bereich der Nahrungsmittelallergene kann der Nachweis spezifischer IgE gegen bestimmte Allergenkomponenten Hinweise auf möglicherweise lebensbedrohliche Symptome bei Reexposition gegenüber dem Nahrungsmittel liefern.

Die wichtigsten Majorallergene (Nahrungsmittel) sind:

- Cor a 8 (Lipidtransferprotein aus Haselnuss) als Prognosemarker für schwere allergische Reaktionen bei Patienten mit Haselnuss-Allergie
- Ara h 2 (Speicherprotein aus Erdnuss) als Prognosemarker für schwere allergischen Reaktionen bei Patienten mit Erdnuss-Allergie
- Tria a 19 (Omega 5-Gliadin aus Weizen) als Prognosemarker für „weizenbedingte anstrengungsinduzierte Anaphylaxie (wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis WDEIA). Oft wirken NSAID als Cofaktoren.
- Gly m 4 (PR-10 Protein aus Soja) ist neben dem harmlosen oralen Allergiesyndrom (OAS) bei Patienten mit Birkenpollenallergie (Bet v 1) in Kombination mit körperlicher Anstrengung verantwortlich für schwere allergische Reaktionen.

Die Bestimmung der spezifischen Antikörper gegen die genannten Allergene führt letztlich zu einem individuellen Reaktionsprofil eines Patienten (Abb. 7).

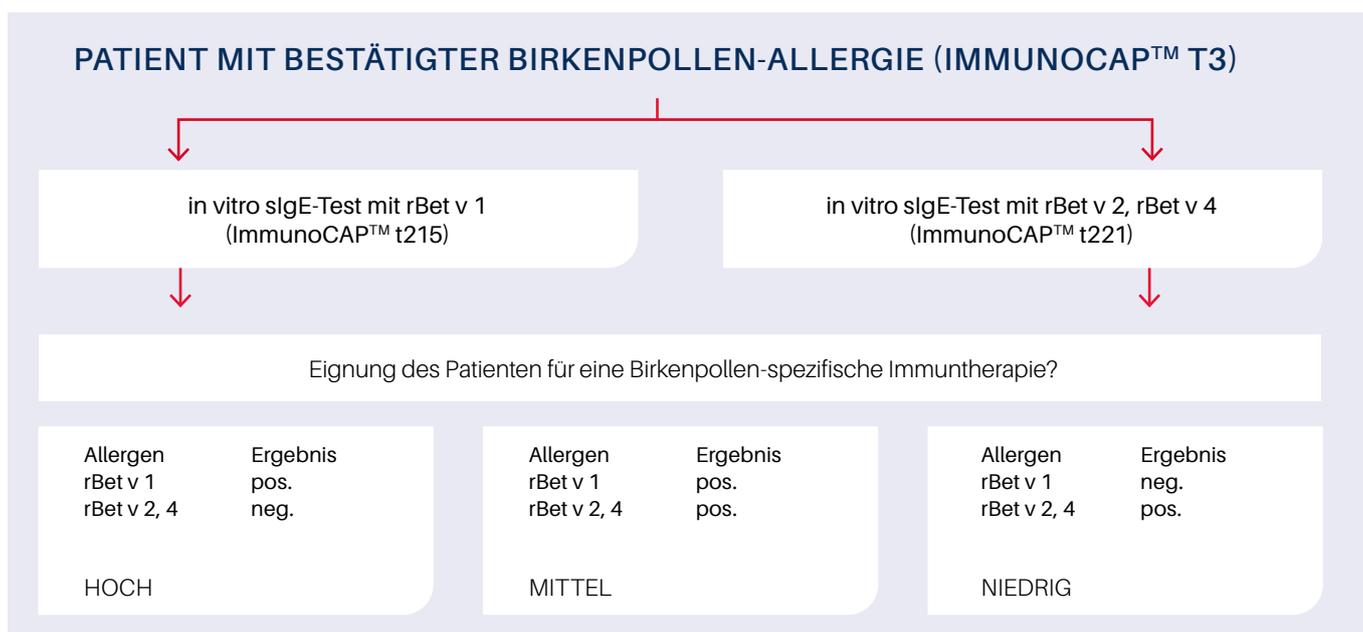


ABB. 7 Diagnosealgorithmus zur Ermittlung des individuellen Reaktionsprofils eines Patienten mittels sIgE-Nachweis hinsichtlich einer möglichen Sensibilisierung unter Zuhilfenahme der Untersuchung mit rekombinanten Allergenen

Dieses Profil kann die Frage beantworten, ob ein Patient im Wesentlichen gegen Major- und Minorallergene sensibilisiert ist.

Bei einer Sensibilisierung gegen die im Immuntherapeutikum verwendeten Allergenkomponenten wird der Patient voraussichtlich profitieren; bei Patienten, die gegen Komponenten sensibilisiert sind, die nicht im Immuntherapeutikum enthalten sind, wird dies mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht der Fall sein. Derzeit werden Immuntherapeutika auf den Gehalt an Major- und Minorallergenen überprüft.

Während der Therapie können Kontrollen der sIgE gegen rekombinate Allergene und sIgG in dreimonatigen Abständen erfolgen (Abb. 8). Die sIgG-Spiegel werden momentan noch mit den Standardallergenextrakten (z. B. ImmunoCAP t3 und w6) bestimmt. Die rekombinaten Allergene stehen für die Untersuchung der sIgG-Spiegel noch nicht zur Anwendung in der Routine zur Verfügung. Angestrebt ist eine Senkung des Titers der sIgE-Ak und ein sukzessiver Anstieg der sIgG-Ak.

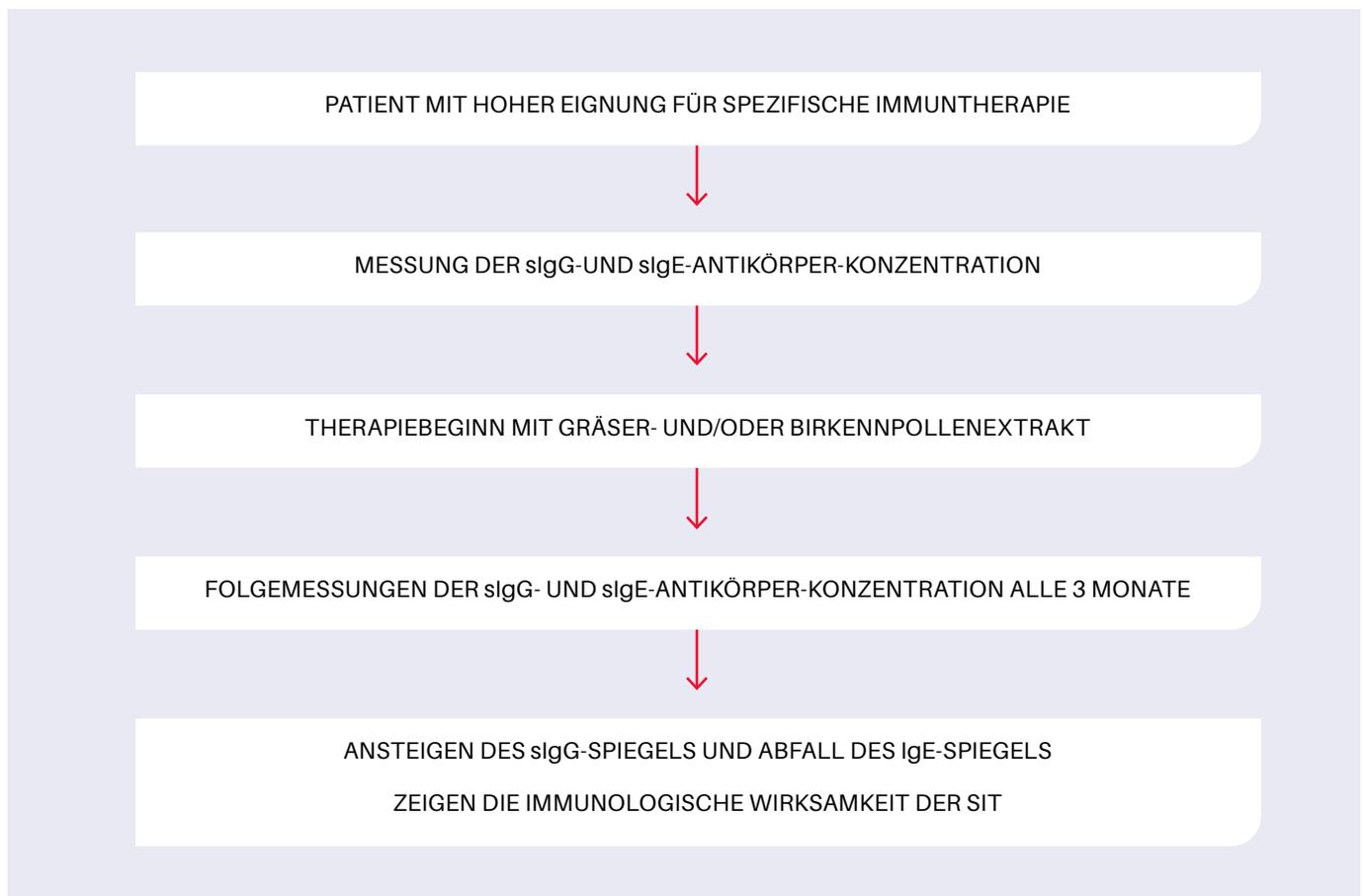


ABB. 8 Therapiekontrolle bei einer spezifischen Immuntherapie (SIT)

Kreuzreaktivität

Kreuzreaktionen von IgE-Antikörpern basieren darauf, dass diese mit Regionen auf Proteinen reagieren, die eine hohe Strukturhomologie mit dem eigentlichen Auslöser der IgE-Antwort, dem Allergen, haben. Diese Proteine werden auch als Antigengemeinschaften bezeichnet. Diese Antigengemeinschaften kommen nicht nur bei Allergenen aus Quellen mit einem hohen Verwandtschaftsgrad vor, sondern auch bei Quellen, die nur eine geringe phylogenetische Verwandtschaft aufweisen. Die Ursache dafür sind zumeist die hoch konservierten Strukturen regulatorischer Proteine.

Bekannte, stark kreuzreagierende Allergene sind die Profiline (Bet v 2, Phl p 12) und die Calcium-bindenden Proteine (Phl p 7, Bet v 4). Profiline gelten als Markerallergene für Kreuzsensibilisierungen gegen Baum-, Gräser- und Kräuterpollen sowie für pflanzliche Nahrungsmittel. Calcium-bindende Proteine werden nur in Pollen (und keinen anderen Pflanzenteilen) produziert und führen zu Kreuzreaktivitäten zwischen verschiedenen Pflanzenpollen. Daneben führen aber auch Alpha-Livetin (Vogel-Ei-Syndrom), Tropomyosin (Garnelen, Shrimps, Hausstaubmilben, Schnecken), Kohlenhydrat-Seitenketten (Pollen, Nahrungsmittel, Insektengifte) sowie Calcinine (Ratte,

Küchenschabe, Beta-Lactoglobulin) zu relevanten Kreuzreaktionen.

Dieses Phänomen war einerseits in der Allergiediagnostik bis zur Einführung der rekombinaten Allergene ein großes Problem, andererseits bietet es diagnostische Vorteile. Allergene, die in den gebräuchlichen Assays verwendet werden, enthalten keineswegs nur ein einziges, klar definiertes Molekül. Die Allergenextrakte bestehen aus einem bunten Gemisch von allergenen und nicht-allergenen Komponenten.

Für die Diagnostik bedeutet dies:

- Durch die Kreuzreaktivität sind mit Allergengemischen Screening-Untersuchungen möglich.
- Bei negativem Ergebnis eines Markerallergens (z. B. Birke t 3) kann man mit hoher Wahrscheinlichkeit auch von einem negativen Ergebnis der potenziell kreuzreagierenden Allergene ausgehen (z. B. Apfel, Haselnuss, Sellerie).
- Bei positivem Ergebnis eines Markerallergens kann man mit hoher Wahrscheinlichkeit auch von einem positiven Ergebnis der potenziell kreuzreagierenden Allergene ausgehen – auch wenn dies nicht auf eine genuine Sensibilisierung zurückzuführen sein muss.

Das Ausmaß der klinisch relevanten Kreuzreaktionen ist individuell sehr unterschiedlich ausgeprägt. Es gibt Patienten, die innerhalb einer Pflanzenfamilie auf alle Vertreter reagieren, andere nur auf eine oder wenige Spezies. Eine wichtige klinische Manifestation der Antigengemeinschaften stellen die pollenassoziierten Nahrungsmittelallergien dar, wobei die Kreuzreaktionen zwischen Birken-, Beifuss- und Gräserpollen sowie Frischobst, rohem Gemüse und Nüssen eine besondere Relevanz besitzen (Abb. 9).

Es gibt sowohl klinische als auch immunologische Hinweise dafür, dass die primäre Sensibilisierung durch die Pollenallergene erfolgt. Daneben gibt es auch Antigengemeinschaften zwischen Nahrungsmitteln und anderen Aeroallergenen (z. B. Hausstaubmilben) sowie Naturlatex.

Die pollenassoziierte Nahrungsmittelallergie ist ein häufiges Krankheitsbild mit besonderer klinischer Bedeutung. Sie manifestiert sich klinisch als orales Allergiesyndrom (OAS) und ist eine Sonderform der Kontakturtikaria.

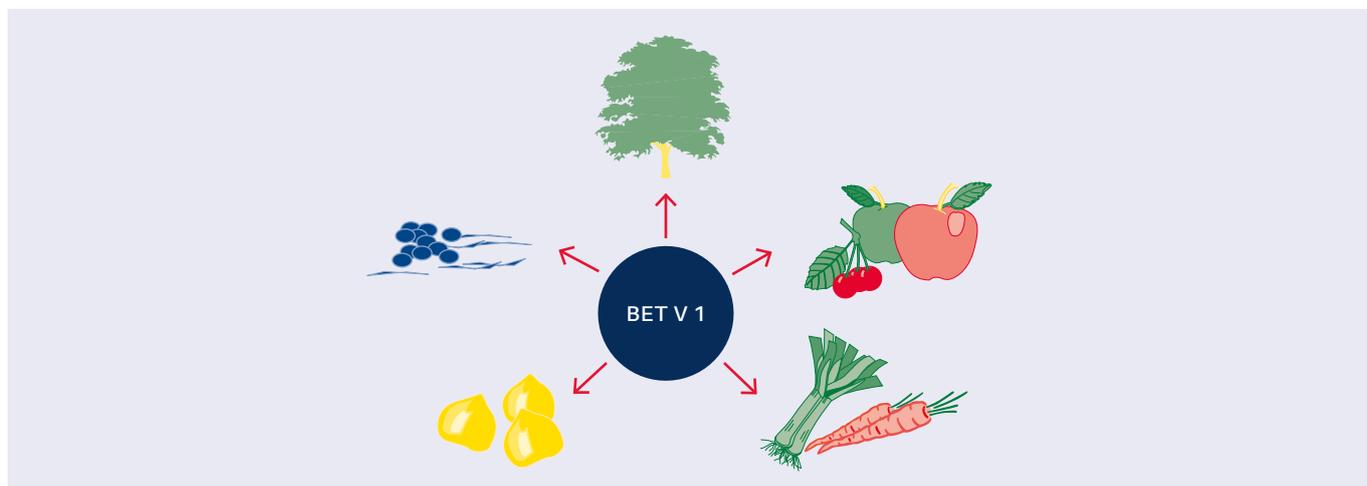


ABB. 9 Beispielhafte Darstellung einer Antigengemeinschaft, welche durch Kreuzreaktivitäten z. B. zu einer pollenassoziierten Nahrungsmittelallergie führt.

Zelluläre Verfahren

Zur Diagnostik allergische Reaktionen vom Soforttyp z. B. gegen Arzneimittel, Nahrungsmittelkonservierungsstoffe, Hymenopterengift bieten neue, auch in der niedergelassenen Praxis einsetzbare, zelluläre Testsysteme die Möglichkeit, eine diagnostische Lücke zu schließen. Bei diesen Untersuchungen werden die Basophilen als primäre Effektorzellen der allergischen Sofortreaktion untersucht. Diese Zellen sind durch einfache Blutentnahme zugänglich, ausreichend transportstabil und somit für eine In-vitro-Diagnostik allergischer Reaktionen geeignet.

Zelluläre Tests zur Allergiediagnostik werden allgemein als Basophilen-Aktivierungstests (BAT) bezeichnet.

Die Tests weisen die auf der Zelloberfläche basophiler Granulozyten gebundenen IgE-Moleküle nach und besitzen so eine hohe Sensitivität.

Allen Tests gemeinsam ist die In-vitro-Inkubation mit dem vermuteten Allergen.

Zum Nachweis einer Reaktion der Basophilen können verschiedene Systeme eingesetzt werden:

- Eine schon lange bekannte Methode ist die mikroskopische Untersuchung der Basophilen: durch Aktivierung werden die Mediator-haltigen Granula freigesetzt und sind danach mikroskopisch nicht mehr sichtbar.
- Andere Testsysteme nutzen den Nachweis der präformierten Mediatoren (z. B. Histamin und Leukotriene) aus den Granula im Inkubationsüberstand zum Nachweis einer Degranulation.

Im von uns verwendeten Testsystem werden zum Nachweis der Stimulation nach Inkubation mit dem vermuteten Allergen Oberflächenantigene (z. B. CD 63) mit fluoreszierenden Antikörpern markiert und sind so durchflusszytometrisch detektierbar.

- Im Gegensatz zum klassischen Basophilen Degranulationstest können durch Einsatz des Durchflusszytometers große Zellzahlen untersucht werden. Zusätzlich kann am Durchflusszytometer die Qualität der Zellen in der untersuchten Probe beurteilt werden.
- Die Freisetzung (toxisch bedingter) präformierter Mediatoren stört den Test nicht. Für das von uns verwendete Testsystem sind klinisch relevante Referenzwerte für alle eingesetzten Allergene evaluiert worden.
- Neben klassischen IgE-vermittelten Reaktionen können auch so genannte Pseudoallergien nachgewiesen werden, die sich häufig dem Nachweis spezifischer IgE entziehen. Typische Beispiele dafür sind die nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR).

Indikationen für zelluläre Allergiediagnostik

Die erste Stufe der allergologischen Diagnostik bleibt die Anamnese des Patienten, um die möglicherweise allergieauslösenden Substanzen näher einzuzugrenzen.

Bleiben die Aussagen der anschließenden Untersuchungen aus Hauttest und spez. IgE-Nachweis unklar, besteht mit der zellulären Diagnostik (FlowCAST) eine weitere Möglichkeit der Abklärung insbesondere für:

- Pseudo-)Allergien gegen Nahrungsmittelzusatzstoffe (Konservierungsmittel, Farbstoffe), NSAR, Antibiotika, Muskelrelaxantien, Hymenopterengifte.
- Patienten, die einen Hauttest nicht tolerieren (z. B. Säuglinge, Kleinkinder) oder deren Hauttest möglicherweise nicht verwertbare Ergebnisse liefert (z. B. wegen chronischer Hauterkrankungen).
- Diagnostik von Allergien, wenn ein Hauttest zu gefährlich (z. B. bei vorausgehender Anaphylaxie) ist.

Nicht empfohlene Verfahren

Kaum eine Frage erhitzt die Gemüter seit einigen Jahren mehr, als die um die Wirksamkeit bzw. Sinnhaftigkeit diagnostischer und therapeutischer Verfahren bei allergischen Erkrankungen insbesondere im Rahmen der Diagnostik von Nahrungsmittelallergien.

In zahlreichen Stellungnahmen und Positionspapieren haben sich Experten und allergologische Fachgesellschaften deutlich gegen folgende Verfahren ausgesprochen:

- zytotoxischer Lebensmitteltest
- Darmbiopsie-Provokationstest
- Elektroakupunktur bzw. Bioresonanzmethoden
- Kinesiologie
- Bestimmung von IgG- bzw. IgG4-Antikörpern gegen Nahrungsmittelallergene

All diesen Verfahren werden v. a. die fehlende Evaluierung und deren fehlende Reproduzierbarkeit unter standardisierten Bedingungen vorgehalten. Keines der therapeutischen Verfahren könne eine nachhaltige und reproduzierbare Verbesserung der Symptome oder deren komplette Remission erreichen.

Gegner sprechen von kasuistischer Medizin und – ohne es offen auszusprechen – wird vielfach Scharlatanerie unterstellt.

Die Befürworter der Verfahren argumentieren hingegen, dass es unzählige Patienten gebe, die, nachdem sie von der Schulmedizin aufgegeben oder fehldiagnostiziert wurden, von diesen Verfahren profitieren. Insbesondere die IgG- oder IgG4-Ak-Bestimmung ist recht weit verbreitet. Kritisch wird bei diesem Test gesehen, dass den Patienten anhand des entstehenden Antikörpermusters eine Diät empfohlen wird, die bei Patienten zu mehr oder weniger schweren Mangelkrankungen führen kann.

	SENSITIVITÄT	SPEZIFITÄT
Beta-Lactam-Antibiotika	41,6–52,3 %	100 %
Hymenopteregifte	88–100 %	100 %
Latex	87,5–100 %	100 %

Diagnostische Strategie

Die diagnostische Strategie ist in hohem Maße entscheidend, da sich aus ihr entsprechende Konsequenzen ableiten. Eine verspätete Diagnose kann mit entsprechenden schwerwiegenden Konsequenzen (Ekzem – Rhinokonjunktivitis – Asthma) verbunden sein. Außerdem leiten sich aus der Diagnose Maßnahmen ab, die weitreichende Konsequenzen für den Patienten haben. Zu diesen zählen die Einleitung einer spezifischen Immuntherapie, die Karenz von Medikamenten oder Nahrungsmitteln und die Anerkennung von Berufserkrankungen.

Die ersten Schritte in der Diagnostik einer Allergie ist die ausführliche Anamnese. Bei bestehendem Verdacht hat sich in einem zweiten Schritt eine serologische Basisdiagnostik bestehend aus einer Gesamt-IgE-Bestimmung und Screeningpanels (Nahrungsmittel- und Inhalationsallergene) bewährt.

- Ein negatives Ergebnis kann eine Allergie mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschließen. Bei einem weiterhin bestehenden Verdacht sollte allerdings ein sIgE-Nachweis oder ein Hauttest veranlasst werden.
- Bei einem positiven Ergebnis in der Basisdiagnostik können gezielt weitere spezifische Untersuchungen veranlasst werden.

Grundsätzlich gilt die Labordiagnostik (v. a. der Nachweis spezifischer IgE)

inzwischen als präzises Werkzeug, was sich insbesondere in einer hervorragenden Reproduzierbarkeit der Ergebnisse niederschlägt.

Blutentnahmen sind üblicherweise weniger belastend und weniger gefährdend für die Patienten. Nachteilig ist hingegen, dass sich aus dem Nachweis sIgE meist keine direkte Aussage über die Aktualität klinischer Symptome ableiten lässt. Die diagnostische Strategie sieht heute die Labordiagnostik als gleichwertiges Instrument neben der Hauttestung vor. In einigen Fällen ist die Labordiagnostik der Hauttestung überlegen.

Die Bestimmung sIgE ist immer dann zu bevorzugen bei:

- verminderter Belastbarkeit des Patienten
- Verdacht auf eine hochgradige Sensibilisierung und/ oder bei bereits anamnestisch bekannten anaphylaktischen Reaktionen
- Säuglingen und meist auch bei Kleinkindern
- Patienten mit Hautveränderungen im Testbereich
- systemischer Arzneimitteltherapie

Die Indikationsstellung für Provokationsteste sollte aufgrund der belastenden Situation sparsam erfolgen. Vor allem durch Nahrungsmittel ausgelöste Reaktionen lassen sich aber oft nur durch Provokationstestungen wirklich sicher abklären.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sich die Aussagekraft der Labordiagnostik in der Allergologie in den letzten Jahren deutlich verbessert hat. Ihr hoher Stellenwert ist unumstritten. Dies liegt zum einen an den technischen Entwicklungen in diesem Bereich, zum anderen aber auch daran, dass die Forschung im Bereich Immunologie die pathophysiologischen Zusammenhänge, die zu einer Allergie führen, immer besser erklären kann. Es ist absehbar, dass die Techniken insbesondere im Bereich der Molekularbiologie immer stärker in den Vordergrund drängen und somit die Labordiagnostik weiter verbessern werden. Bereits heute wird über die Chip-Technologie diskutiert, die mit einer Bestimmung Hunderte von Allergenen erfassen könnte.

Es ist davon auszugehen, dass die rasanten Entwicklungen der letzten Jahre im Bereich der Allergologie, schon aufgrund der hohen Prävalenz und den damit verbundenen volkswirtschaftlichen Kosten, weiter fortschreiten wird.

Übersicht Allergene und Präanalytik

Die von uns getesteten Allergene sowie genutzten Verfahren und Informationen zur Präanalytik finden Sie immer aktuell online unter analysenverzeichnis.bioscientia.de

Quellenangaben / Literatur

Schlaud M, Atzpodien K, Thierfelder W. Allergie diseases. Results from German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KIGGS). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2007; 50:701-710

Weißbuch Allergie in Deutschland. 3. Auflage, Springer Verlag 2010, ISBN 978-3-89935-245-0
Erdmann MS, Ventocilla S, Moll-Slodyny et al. Basophilenaktivierungstests in der Diagnostik von Arzneimittelreaktionen. Hausarzt 2005; 56:38-43

De Weck AL, Sanz ML. Flow Cytometric Cellular Allergen Stimulation Test (FAST/FLOW CAST). ACI International 2002; 14(5):204-215

Hamilton RG, Adkinson NF. In vitro assays for the diagnosis of IgE-mediated disorders. J Allergy Clin Immunol 2004; 114(2): 213-225

Ebo DG, Hagendorens MM, Bridts et al. In vitro allergy diagnosis: should we follow the flow? Clin Exp Allergy 2004; 34:332-339

Bühlmann Laboratories, Basel 2003, Produktinformation Flow CAST



BIOSCIENTIA

Medizin. Labor. Service.

LABOR NETZWERK

Akkreditierte Diagnostik aus den Bereichen Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie und Humangenetik steht Ihnen an unseren Standorten ebenso zur Verfügung wie unser umfangreiches Servicepaket.

