

In-vitro-Diagnostik von Nahrungsmittel-Allergien

Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI) und des Ärzteverbandes deutscher Allergologen (ÄDA)

J. KLEINE-TEBBE, T. FUCHS, U. LEPP, B. NIGGEMANN, J. SALOGA, I. VIELUF, S. VIETHS, T. WERFEL, T. ZUBERBIER, L. JÄGER.

In vitro diagnostics of food allergies

Schlüsselwörter
Nahrungsmittel
-Allergie –
In-vitro-Diagnostik –
spezifisches IgE

Key words
Food allergy – in vitro diagnostics – specific IgE

Summary

Measurement of allergen-specific IgE represents the most useful diagnostic in-vitro test in food allergy, usually being performed after case history and skin test. Hundreds of single allergens and combinations are offered by a number of manufacturers. Different allergens, detection and calibration methods lead to a lack of comparability of test results, which can also differ substantially from case history, skin test and food challenge results. Cellular laboratory tests should be used for food allergy testing only in individual cases or scientific studies.

Food allergens: Food proteins of higher stability (predominantly relevant in early infancy) do rarely cause problems in terms of IgE-testing. At present, use of defined proteins for routine diagnosis of allergen-specific IgE has no advantage compared to whole food allergens. Resulting from sensitizations to pollen allergens or natural rubber latex, IgE will be found to cross reactive, mostly labile allergens from various fruit, vegetable or plant species, being clinically relevant only in case of corresponding sym-

ptoms. This supports the recommendation of selected in-vitro testing, focussing on suspected foods.

Indication for IgE-testing: Reasonable probability of food allergy, but no clear-cut evidence after case history and skin test; sensitization to foods not suitable for skin testing; severe reactions to foods; skin test or its interpretation not possible.

Interpretation of in-vitro results: False positive or negative results due to inappropriate reagents or laboratory errors; clinically irrelevant results by strongly elevated total serum IgE, low cut-off levels or cross reactive allergens.

Not suitable for diagnosis of food allergy: Allergen-specific IgG, cytotoxic food test, electroacupuncture, bioresonance.

Unsolved problems: Optimized quality of reagents; calibration and comparability of results from different methods; serological cross reactivity. Future studies addressing clinical relevance of in-vitro results will help to improve diagnosis and interpretation of food allergy.

Einleitung

Unter dem Begriff Nahrungsmittel-Allergie werden immunologisch vermittelte Unverträglichkeitsreaktionen auf Nahrungsmittel zusammengefasst. Die Diagnostik von Nahrungsmittel-Allergien beginnt mit einer vollständigen Anamnese, bevor mit Hilfe von Hauttests nach spezifischen Sensibilisierungen gesucht wird. Ergänzend werden die Möglichkeiten zur gezielten Labordiagnostik geprüft und unter Berücksichtigung ihres Kosten-Nutzen-Verhältnisses eingesetzt. Obwohl zu diesem Zweck zahlreiche In-vitro-Methoden angeboten werden, ist der praktische Stellenwert einiger Tests umstritten. Das folgende Positionspapier enthält Empfehlungen zur In-vitro-Diagnostik von Nahrungsmit-

tel-Allergien und berücksichtigt dabei die maßgeblichen beteiligten Allergene.

Methoden zur In-vitro-Diagnostik bei Nahrungsmittel-Allergien

Für die In-vitro-Diagnostik von Nahrungsmittel-Allergien stehen zahlreiche Testmethoden zur Verfügung, von denen die Bestimmung des spezifischen IgE (Tab. 1) den wichtigsten Stellenwert für die Praxis hat. Neben einer Palette von Einzel-Allergenen (bis zu mehreren hundert pro Hersteller) gibt es Suchtests mit ausgewählten Nahrungsmitteln (Mischung von Allergenen). Da im Säuglingsalter nur eine geringe Menge Blut zur Analyse zur Verfügung

Stand
18. Juni 2001

steht, haben sich die Tests mit Nahrungsmittel-Mischungen in dieser Altersgruppe besonders bewährt; bei negativem Ergebnis ist eine IgE-vermittelte Sensibilisierung gegenüber den wichtigsten Nahrungsmittel-Allergenen unwahrscheinlich.

Mittlerweile lassen sich spezifische IgE-Konzentrationen auch ohne nennenswerten Laboraufwand mit Hilfe verschiedener Methoden (Prinzip: Streifen, Pipette) simultan bestimmen, wobei die von den Herstellern vorgegebene Kombination der Allergene keine gezielten Einzelbestimmungen erlaubt und die Gefahr der Unwirtschaftlichkeit in sich birgt. Bei ausgeprägter Sensibilisierung sind ähnliche Aussagen wie mit etablierten Labormethoden zur spezifischen IgE-Bestimmung möglich. Allerdings existieren nur wenige publizierte Studien und kaum Vergleichsuntersuchungen zwischen den so genannten Schnelltests und den etablierten Labormethoden, deren diagnostische Wertigkeit teilweise umfangreich geprüft und dokumentiert wurde [19]. In der hausärztlichen Routine durchgeführte Streifentests sind wahrscheinlich durch falsch positive und falsch negative Resultate belastet; sie stellen derzeit keinen Ersatz für einen Hauttest dar [22]. Die weitere Evaluierung ist daher abzuwarten, um den Stellenwert der Schnelltests für die In-vitro-Diagnostik bewerten zu können.

Die Ergebnisse der Bestimmung des spezifischen IgE sind von der Qualität der notwendigen Reagenzien abhängig und können erheblich von den anamnestischen Angaben, den Hauttestresultaten und den Ergebnissen einer oralen Provokation abweichen. Somit ist ihre diagnostische Tauglichkeit für jedes Allergen und jedes Testverfahren getrennt zu betrachten [19]. In Einzeluntersuchungen wurden retrospektiv ermittelte spezifische IgE-Konzentrationen (Pharmacia CAP-System) mit hohem Vorhersagewert für eine klinische, allergische Reaktion auf Nahrungsmittel bei Kindern [19] mit kontrollierten Provokationen (DBPCFC) überprüft: Für einige, klassische Allergene war ab bestimmten Allergen-spezifischen IgE-Konzentrationen (Hühnerei: 7 kU/l, Kuhmilch: 15 kU/l, Erdnuss: 14 kU/l, Fisch: 20 kU/l) eine klinische Reaktion mit 95% Wahrscheinlichkeit vorhersagbar [18]. Möglicherweise kann in diesen besonderen Fällen mit außergewöhnlich hohen IgE-Konzentrationen und eindeutig positiver Anamnese die Diagnose einer Nahrungsmittel-Allergie zukünftig ohne kontrollierte Provokation gesichert werden [18].

Verschiedene methodisch aufwendigere Laborverfahren wie der Histamin-Release-Test, Basophilen-Aktivierungs- oder Degranulationstest, Leukotrien-Freisetzungstest (Cellular Antigen Stimulation Test, CAST) oder der Lymphozyten-Stimulationstest können für die Diagnostik von IgE-vermittelten Nahrungsmittel-Allergien derzeit nur in Einzelfällen bzw. für wissenschaftliche Fragestellungen empfohlen werden.

Aktueller Wissensstand zu den wichtigsten Nahrungsmittel-Allergenen und Konsequenzen für die In-vitro-Diagnostik

Kuhmilch

Der Proteinanteil der Kuhmilch (ca. 30-35 g/l) setzt sich im wesentlichen aus den zwei Fraktionen Kasein (ca. 80%) und Molke (ca. 20%) zusammen [27]. Die Kasein-Fraktion enthält das α_{s1} -, α_{s2} -, β - und κ -Kasein sowie Spuren von Laktoferrin, während die Molke-Fraktion aus α -Laktalbumin, β -Laktoglobulin, bovinem Serum-Albumin (BSA) und Immunglobulinen besteht. Die Aminosäuresequenzen dieser Proteine sind aufgeklärt.

Die meisten Milch-Allergiker sind gegen mehrere Kuhmilch-Proteine sensibilisiert; umgekehrt existiert beim Menschen eine große Variationsbreite unterschiedlicher IgE-Antworten gegen einzelne Kuhmilch-Proteine. Es gibt kein einzelnes Allergen, das allein für die Kuhmilch-Allergie verantwortlich gemacht werden kann; alle Kuhmilch-Allergene können Sensibilisierungen induzieren. Bei der In-vitro-Testung bei Verdacht auf eine

Tabelle 1
Hersteller/Vertriebsfirmen von Testsystemen zum Nachweis von spezifischen IgE-Antikörpern gegen Nahrungsmittel

Anbieter, Ort	Name (Art) des Assays
ADL, Freiburg	CLA-Allergiesystem® (CLA)
Allergopharma, Reinbek	Allervance® (EIA) Allergodip® (Streifentest)
Bayer Diagnostics, Fernwald	Magic LITE® (EIA) ADVIA Centaur Allergy® (EIA)
BIO-RAD, München	Allercoat 6® (EIA) Top Screen® (Streifentest)
Byk-Sangtec Diagnostica, Dietzenbach	Visagnost® (Streifentest)
DPC Biermann, Bad Nauheim	AlaSTAT® (EIA)
Dr. Fooke, Neuss	Fooke-RAST®, -EAST® (RIA, EIA)
HAL ALLERGIE, Düsseldorf	ACTI.TIP® (EIA)
HYCOR Biomedical, Kassel	HYTEC® (EIA)
Innogenetics, Heiden	AllergoScan® (Streifentest)
MAST Diagnostica, Reinfeld	FAST-System® (FEIA)
Milenia Biotech, Bad Nauheim	PolyCheck Allergie® (Streifentest)
Pharmacia Diagnostics, Freiburg	CAP System® (RIA, FEIA) UniCAP® (FEIA)
R-Biopharm, Darmstadt	Ridascreen® (EAST) Rida AllergyScreen® (Streifentest)
Rölke Pharma, Hamburg	Igevac Allergietest® (Streifentest)

Kuhmilch-Allergie wird daher die IgE-Reaktivität gegen die Gesamtheit der Kuhmilchproteine untersucht. Eine Bestimmung des spezifischen IgE gegen die einzelnen Fraktionen ist für die tägliche Praxis derzeit nicht relevant und bleibt wissenschaftlichen Fragestellungen vorbehalten.

Hühnerei

Die Haupt-Allergene (Gal d 1: Ovomukoid, Gal d 2: Ovalbumin, Gal d 3: Ovotransferrin, Gal d 4: Lysozym) sind im Eiklar enthalten, das gut zum In-vitro-Test in der Praxis und auch für Sammeltests geeignet ist. Wegen fehlender Studien zur diagnostischen Brauchbarkeit sollten Eigelb und Gesamtei nur im Sonderfall bei überzeugender Anamnese und negativem Test auf Eiklar bestimmt werden.

Gegenüber anderen Lebensmitteln ist die positive und negative Vorhersagekraft von In-vitro-Tests mit Eiklar bei Kindern vergleichsweise gut [19]. Klinische Indikationen für die Bestimmung von spezifischem IgE auf Einzelproteine bestehen derzeit nicht.

Fisch

Fischproteine sind für manchmal bedrohliche IgE-vermittelte allergische Reaktionen verantwortlich. Durch die bemerkenswerte Stabilität gegenüber Hitze (und z.T. gegen Proteolyse) besitzt das Major-Allergen Gad c 1 des Kabeljau [2], ein stark konserviertes Ca⁺⁺-Transportprotein (Parvalbumin) im Muskelgewebe von Fischen und Amphibien, gegart kaum geringere Allergen-Aktivität. Die ähnliche Aminosäuresequenz von Gad c 1 und Parvalbuminen anderer Fischarten ist für den hohen Anteil von Kreuzsensibilisierungen verantwortlich [5]. Monoallergien gegen bestimmte Fischarten beruhen wahrscheinlich auf Spezies-spezifischen Allergenen, die bisher unzureichend charakterisiert sind. Bei der Herstellung der Testreagenzien sollten daher nicht nur Parvalbumine mit Homologie zu Gad c 1, sondern auch potenziell sensibilisierende Spezies-spezifische Allergene erfasst werden.

Schalen- und Krustentiere

Die Krustaceen (Garnelen, Krabben, Hummer, Langusten sowie Fluss- oder Taschenkrebse) stellen durch den zunehmenden Genuss eine bedeutsame Allergen-Quelle dar und können bei hochgradiger Sensibilisierung bedrohliche Überempfindlichkeitsreaktionen auslösen [21]. Zahlreiche Major-Allergene sind mittlerweile identifiziert worden (Garnele: Met e 1 [14] und Pen a 1 [17], Hummer: Hom a 1 [13], Krebs: Cha f 1 [12]). Sie entsprechen dem Tropomyosin, einem wichtigen Muskelstrukturprotein sämtlicher Arthropoden und anderer Tiere. Aufgrund seiner Homologie werden zwi-

schen den unterschiedlichen Arten (Garnelen, Krabben, Langusten und Hummer) häufig kreuzreaktive IgE-Antikörper nachgewiesen [12], deren klinische Bedeutsamkeit unklar ist. Allerdings sind auch Spezies-spezifische Sensibilisierungen mit isolierten Reaktionen auf eine bestimmte Garnelen- oder Krustaceenart möglich. Testreagenzien für die In-vitro-Diagnostik sollten daher nicht nur aus einer Spezies hergestellt werden, um keine IgE-bindenden Strukturen aus bestimmten Unterarten (z. B. Garnelen-Subspezies) unberücksichtigt zu lassen.

Apfel

Die In-vitro-Diagnostik der Apfel-Allergie weist zwei charakteristische Probleme auf: Zum einen ist das Haupt-Allergen Mal d 1 aufgrund endogener Enzymaktivitäten der Früchte instabil. Zum anderen ergeben sich wie bei anderen Früchten – aufgrund der starken Kreuzreaktivität von IgE gegen Bet v 1 aus Birkenpollen und das Haupt-Allergen Mal d 1 – häufig irrelevante (falsch positive) Testergebnisse bei sensibilisierten Patienten ohne klinisch aktuelle Symptomatik [4]. Die routinemäßige Bestimmung von IgE gegen rBet v 1 und rBet v 2 kann als diagnostisches Kriterium für die Pollen-assoziierte Nahrungsmittel-Allergie nicht empfohlen werden [31]. Die Allergenität von Äpfeln weist Sorten-spezifische Unterschiede auf, so dass das Rohmaterial zur Testung bzw. zur Extrakt-Herstellung sorgfältig ausgewählt werden muss [26, 24]. Aufgrund fehlender DBPCFC- oder vergleichender Studien zur Übereinstimmung von Anamnese und In-vitro-Tests bei Apfel-Allergie sind Sensitivität und Spezifität kommerzieller In-vitro-Tests für spezifisches IgE gegen Apfel nicht bekannt.

Sellerie

Die Sellerie-Allergie tritt als typische Pollen-assoziierte Nahrungsmittel-Allergie vor allem bei Birken- und/oder Beifußpollen-Sensibilisierung auf [9, 28, 8]. Selleriewurzel löst erheblich häufiger systemische Reaktionen aus als Apfel. Durch die Existenz recht stabiler Minor-Allergene und die breite Verwendung von Selleriepulver als Würzmittel in verarbeiteten Lebensmitteln ist Sellerie als „verborgenes Allergen“ relevant. Zur Spezifität und Sensitivität des serologischen IgE-Nachweises liegen wenig detaillierte Untersuchungen vor. Da alle bekannten Haupt- und Minor-Allergene von Sellerie mit IgE gegen Pollen-Allergene kreuzreagieren, findet man bei Pollen-Allergikern einen hohen Anteil an klinisch nicht relevanten IgE-Befunden gegen Sellerie. Neben diesem Mangel an Spezifität ist auch die Sensitivität der serologischen IgE-Bestimmung gegen Sellerie bisher nicht befriedigend.

Tabelle 2
Häufige bzw. potenziell bedrohliche
Nahrungsmittel-Allergene im Kindes- oder Erwachsenenalter

Kinder	Erwachsene
Milch- oder Milchprodukte	Pollen-assoziierte Nahrungsmittel-Allergene
Hühnerrei	(z.B. Apfel, Nüsse, Sellerie, Karotte,
Weizen	Roggenmehl, Paprika, Gewürze)
Soja	Nüsse und Samen
Nüsse	Erdnuss, Soja
Erdnuss	Fisch und Krustentiere
Fisch	Milch- und Milchprodukte
	Hühnerrei
	Naturlatex-assoziierte Nahrungsmittel-Allergene
	(z.B. Banane, Avocado, Kiwi)

Gewürze

Assoziationen zwischen Birkenpollen-, Beifußpollen- und zahlreichen Gewürz-Sensibilisierungen treten häufig auf [30] und wurden auch als „Sellerie-Beifuß-Gewürz-Syndrom“ bezeichnet [29]. Seren von Patienten mit allergischen Symptomen nach gewürzten Speisen enthalten kreuzreagierende IgE-Antikörper auf Bet v 1 bzw. Bet v 2; beide Birkenpollen-Allergene sind in den Gewürzen Anis, Fenchel, Koriander und Cumin nachgewiesen worden [10]. Darüberhinaus existieren weitere kreuzreagierende 60-kD-Moleküle. Monovalente Sensibilisierungen sind möglich und sprechen für das Vorkommen von Spezies-spezifischen Allergenen. Klinische Reaktionen auf Gewürze ohne begleitende Pollen-Allergie und ohne spezifischen IgE-Nachweis gegen Gewürze werden bei einer Minderheit nachgewiesen und beruhen möglicherweise auf anderen Pathomechanismen bzw. einer Nahrungsmittel-Intoleranz [10].

Haselnuss

Bei Birkenpollen-Allergikern ist im Allgemeinen von einer Kreuzsensibilisierung gegen Haselnuss auszugehen, unabhängig davon, ob sich diese manifestiert oder nicht. Seren von Betroffenen mit

manifesten Haselnuss-Allergie zeigen signifikante IgE-Reaktivitäten gegen die Homologe von Bet v 1 und Bet v 2 im Haselnussextrakt [7]. Birkenpollen-Allergiker mit klinischen Symptomen durch Haselnüsse besitzen offenbar höhere IgE-Werte gegen Haselnuss als Patienten ohne klinische Symptome [31]. Es konnte jedoch kein signifikanter Unterschied in den IgE-Konzentrationen zwischen Patienten mit lediglich lokalen Symptomen (orales Allergie-Syndrom) oder Patienten mit systemischen Symptomen einer Anaphylaxie festgestellt werden.

Erdnuss

Wegen lebensgefährlicher Reaktionen [20] zählen Erdnüsse zu den bedrohlichen Nahrungsmittel-Allergenen. Die Allergie beginnt in der frühen Jugend, verliert sich nur bei einem Drittel der Betroffenen und kann ein Leben lang bestehen bleiben [6]. Die bisher identifizierten Erdnuss-Einzelallergene werden als Ara h 1 bis 7 bezeichnet. Bei der Herstellung von Erdnussextrakten treten keine größeren Probleme auf, da die Allergene hitzestabil sind und keine Unterschiede zwischen verschiedenen Sorten bestehen [25].

Sojabohne

Die Sojabohnen-Allergie kommt vorwiegend bei Kleinkindern vor. Zahlreiche Einzel-Allergene wurden inzwischen identifiziert [3], deren Bedeutung für die In-vitro-Diagnostik allerdings noch nicht geklärt ist. In vitro werden häufig Kreuzreaktivitäten zwischen Sojabohne und Erdnuss [23] bzw. möglicherweise auch Bet v I beobachtet [11], die klinisch jedoch selten relevant sind.

Naturlatex-Obst-Syndrom

Bei IgE-vermittelter Sensibilisierung auf Naturlatex wurden auf zahlreiche Obst- (z.B. Avocado, Banane, Kastanie, Kiwi, Melone, Pfirsich) oder Gemüsesorten (z.B. Karotte, Kartoffel, Sellerie) Kreuzreaktionen nachgewiesen, die nur in einem Teil der Fälle klinische Relevanz besitzen (orales Allergie-Syndrom, in seltenen Fällen anaphylaktische Reaktionen z.B. nach Avocado oder Banane). Daher ist eine gezielte In-vitro-Diagnostik auf Nahrungsmittel-Allergene nur bei den Naturlatex-Allergikern gerechtfertigt, die klinisch relevante Symptome einer Nahrungsmittel-Allergie zeigen.

Indikationen zur In-vitro-Nahrungsmittel-Allergie-Diagnostik

Abhängig von Alter, klinischer Symptomatik und verdächtigten Allergenen (Tab. 2) ergeben sich verschiedene Indikationen für die In-vitro-Nahrungsmittel-Allergie-Diagnostik (Tab. 3), die in den folgenden Abschnitten näher erläutert werden.

Tabelle 3
Indikationen zur In-vitro-Diagnostik von Nahrungsmittel-Allergien

Begründeter Verdacht einer Nahrungsmittel-Allergie, die mit anderen Mitteln (z.B. Hauttest) nicht zu belegen ist
Verdacht der Sensibilisierung auf Hauttest-ungeeignete Nahrungsmittel
Bedrohliche Reaktionen auf Nahrungsmittel-Allergene (Schockfragmente oder Schockreaktionen in der Anamnese)
Bedingungen, die eine Hauttestung bzw. ihre Auswertung nicht zulassen (z.B. Urticaria factitia, generalisierte Hauterkrankung, Gabe von Medikamenten, die das Hauttestergebnis beeinflussen, Säuglinge und Kleinkinder)

Begründeter Verdacht einer Nahrungsmittel-Allergie

Bei einem begründeten Verdacht ist die Bestimmung von spezifischem IgE im Serum gerechtfertigt, wenn die Anamnese und das Hauttest-Ergebnis keine klare Aussage erlauben (besondere Situation bzw. Ausnahmen bei anaphylaktischer Reaktion und Kindern, s.u.). Dabei ist zu bedenken, dass nur für eine beschränkte Anzahl von Nahrungsmitteln, vorwiegend solche mit hoher Allergen-Stabilität (z.B. Kuhmilch, Ei, Erdnuss, Fisch, Sellerie u.a.), ausreichend evaluierte Reagenzien für die IgE-Bestimmung zur Verfügung stehen.

Verdacht der Sensibilisierung auf Hauttest-ungeeignete Nahrungsmittel

Lässt sich im Hauttest ein Nahrungsmittel als Auslöser einer Soforttypreaktion nicht sicher ausschließen, ist eine spezifische IgE-Bestimmung sinnvoll. Diese Konstellation (unklare Anamnese bei positivem Hauttest) findet sich gehäuft bei bestimmten, potenziell irritativen Nahrungsmittel-Allergenen (z.B. Tomate und Gewürze). Ist ein mögliches oder verdächtiges Allergen im Hauttest nicht zu bestätigen bzw. nicht sicher auszuschließen, kann mit Suchtests für spezifisches IgE (z. B. fx5, fx14) eine Palette von Nahrungsmittel-Allergenen rationell überprüft werden. Ein ungezieltes Screening mit In-vitro-Methoden ohne begründeten Verdacht einer Nahrungsmittelunverträglichkeit ist dagegen nicht zu rechtfertigen.

Bedrohliche Reaktionen auf Nahrungsmittel-Allergene

Bei bedrohlichen Reaktionen auf Nahrungsmittel-Allergene (z.B. Erdnuss, Nüsse, Soja, Milch, Fisch, Krustentiere, Sesamseed) kann von der üblichen diagnostischen Reihenfolge (Abb. 1) abgewichen werden. Besonders bei schweren anaphylaktischen Reaktionen ist zunächst die Bestimmung des spezifischen IgE gegen das verdächtige bzw. auszuschließende Nahrungsmittel-Allergen gerechtfertigt.

Häufige Nahrungsmittel-Allergene mit geringem Gefährdungspotenzial

Bei anamnestisch nur geringfügigen klinischen Reaktionen (z.B. orales Allergie-Syndrom bei Pollen-assoziiertes Nahrungsmittel-Sensibilisierung), sollte die übliche diagnostische Reihenfolge (Anamnese, Hauttest, In-vitro-Diagnostik) eingehalten werden. Auch instabile Nahrungsmittel-Allergene (z.B. in Obst oder Gemüse) lassen sich nativ erfolgreich an der Haut testen (z. B. Prick zu Prick). Bei positivem Ergebnis sollte kritisch hinterfragt werden, inwieweit eine zusätzliche In-vitro-Diagnostik therapeutische

Konsequenzen nach sich zieht. Dabei ist der Schweregrad der Symptome (z. B. leichtes Jucken an der Mundschleimhaut bei oralem Allergie-Syndrom) bei der diagnostischen Planung zu berücksichtigen: Ein In-vitro-Screening z.B. sämtlicher Obst- und Gemüsesorten bei Birkenpollen-assoziiertes Kreuzsensibilisierung ist wenig sinnvoll.

Bedingungen, die eine Hauttestung bzw. ihre Auswertung nicht zulassen

Unter bestimmten Voraussetzungen ist eine Abweichung von der üblichen diagnostischen Reihenfolge (Abb. 1) nötig (mangelnde Hauttestfähigkeit). Ausgeprägte Urticaria factitia, generalisierte Hauterkrankungen und Medikamente mit Hauttest-beeinflussender Wirkung sind Indikationen für eine vorgezogene In-vitro-Testung. Bei Säuglingen und Kleinkindern werden Hauttests aus psychologischen Gründen häufig zurückhaltend durchgeführt; hier ist die Indikation zur In-vitro-Diagnostik ebenfalls großzügig zu stellen.

Interpretation der Testresultate der In-vitro-Diagnostik mit Nahrungsmitteln

Ein positiver IgE-Nachweis zeigt eine IgE-vermittelte Sensibilisierung an, die nur bei Übereinstimmung mit der Anamnese oder einer kontrollierten Provokation eine klinisch bedeutsame Nahrungsmittel-Allergie beweist. Dabei sollten mögliche Fehlerquellen bei der Interpretation berücksichtigt werden (Tab. 4).

Qualität der Reagenzien

Einige Fehlerquellen betreffen die Testreagenzien und deren Prozessierung. Falsch negative Resultate können darauf beruhen, dass die Allergen-Quelle und ihr Gehalt an IgE-bindenden Proteinen nicht repräsentativ sind. Allerdings können auch schlechte Löslichkeit, ungeeignete Extraktionsmethoden, eine unzureichende Kopplung der Allergene an die verwendete Festphase oder eine unzureichende Allergen-Stabilität zu falsch negativen Resultaten bei der Bestimmung von spezifischem IgE führen.

Abbildung 1
Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf Nahrungsmittel-Allergie

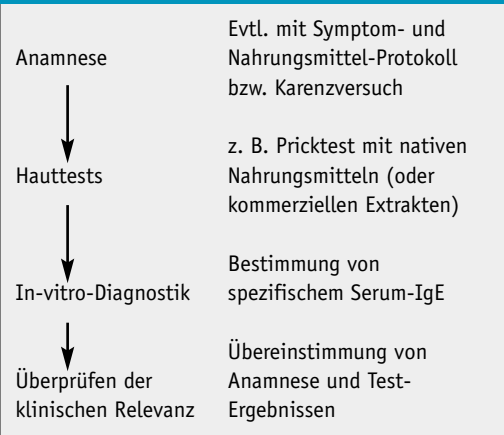


Tabelle 4:

Probleme bei der Bewertung der Messergebnisse von spezifischem IgE

Technische oder methodische Fehler

(Gründe für falsch positive oder falsch negative Resultate)

- mangelnde Qualität der Reagenzien (z.B. Allergen-Quellen bzw. ihre Extraktion, Kopplung oder Stabilität)
- Laborfehler

Interpretationsfehler

(Gründe für klinisch nicht relevante Resultate)

- stark erhöhtes Gesamt-IgE
- zu hohe Nachweis-Empfindlichkeit
- kreuzreagierende Allergene

Laborfehler und Grenzwerte

Laborfehler, die häufiger als die Qualität der Reagenzien (s.o.) für im Ringversuch abweichende Ergebnisse verantwortlich sind, können sowohl zu falsch negativen als auch falsch positiven Befunden Anlass geben. Da die Bemühungen der Diagnostika-Hersteller um maximale Sensitivität zu sehr niedrigen Schwellenwerten für die Unterscheidung negativer und positiver Ergebnisse geführt haben, ist bei einer zu tief angesetzten Nachweisempfindlichkeit ebenfalls mit vermehrt falsch positiven Ergebnissen zu rechnen. Es muss daher sichergestellt sein, dass eine ausreichende Anzahl von geeigneten Negativ-Kontrollseren kein positives Resultat erzeugt.

Die Interpretation der IgE-In-vitro-Diagnostik wird durch weitere Probleme erschwert. Ein extrem erhöhtes Gesamt-IgE kann die spezifischen IgE-Ergebnisse durch klinisch irrelevante Resultate verfälschen. Ein Grund stellt die unspezifische Bindungsfähigkeit des massiv erhöhten Gesamt-IgE dar; andererseits treten bei polyklonaler IgE-Dysregulation häufig polyvalente Sensibilisierungen mit erhöhten spezifischen IgE-Konzentrationen auf. Insofern sind hohe Allergen-spezifische IgE-Werte im Verhältnis zum Gesamt-IgE zu betrachten. Häufig besitzen derartige polyvalente Sensibilisierungen (z.B. bei Patienten mit atopischem Ekzem mit Werten über 2000 kU/l) keine klinische Relevanz.

Durch Kreuzsensibilisierungen verursachte positive Reaktionen sind nur z.T. klinisch relevant. Einige Proteine aus heterogenen biologischen Pflanzen- oder Tierfamilien, gegen die nie eine primäre Sensibilisierung erfolgt ist, können durch ihre Strukturverwandtschaft und ähnliche Aminosäuresequenz der zugänglichen Proteinanteile IgE-Antikörper binden [1]. Eine klinische Relevanz dieser „serologischen“ Kreuzreaktivität besteht nur bei entsprechender Symptomatik und ist häufig gering (z.B. bei Pollen-assoziierten Nahrungs-

mittel-Sensibilisierungen). Daraus leitet sich die Forderung ab, die In-vitro-Diagnostik gezielt auf die Allergene zu beschränken, bei denen ein klinischer Verdacht auf eine Nahrungsmittel-Allergie besteht bzw. die konkret ausgeschlossen werden sollen [16]. Bei Pollen-Allergikern ohne Nahrungsmittelunverträglichkeit ist die Analyse eventueller Kreuzsensibilisierungen nicht indiziert, da kreuzreaktive Einzel-Allergene zwangsläufig zu zahlreichen, klinisch irrelevanten Ergebnissen führen.

Nicht evaluierte bzw. umstrittene Methoden, die nicht empfohlen werden können

Viele zur Nahrungsmittel-Allergiediagnostik angebotenen Methoden besitzen keine Aussagekraft und sind daher zur Abklärung oder zum Ausschluss einer Nahrungsmittel-Allergie ungeeignet, z.B.:

- Bestimmung von spezifischen IgG- oder IgG4-Antikörpern auf Nahrungsmittel-Allergene (z.B. SELECT 181 u.v.a.)
- „zytotoxischer“ Lebensmitteltest (ALCAT Test)
- Darmbiopsie-Provokationstest (TOP=“Tissue Oxygenation Provocation“)
- Elektroakupunktur bzw. Bioresonanzmethoden
- Kinesiologie

Ungelöste Probleme und Forderungen für zukünftige Forschungsprojekte

Da die Qualität sämtlicher Testverfahren zur In-vitro-Diagnostik von den verwendeten Reagenzien abhängt, sollten die Nahrungsmittel-Allergene besser charakterisiert bzw. die Verfahrensprozesse (Auswahl, Extraktion, Kopplung, Stabilitätskontrolle) besser standardisiert werden. Dieses Ziel ist möglicherweise nur mit einer beschränkten Anzahl von wichtigen Nahrungsmittel-Allergenen erreichbar. Bisher ist aufgrund der unterschiedlichen Allergen-Quellen und Bezugssysteme ein direkter, quantitativer Vergleich zwischen den Produkten verschiedener Test-Anbieter nur in Einzelfällen möglich. Zur Evaluierung der angebotenen Nahrungsmittel-Allergene sind zumindest eine ausreichende Zahl an Positiv- und Negativ-Seren neben einer Kontrolle der Allergen-Zusammensetzung (z.B. durch elektrophoretische Verfahren) zu fordern.

Die besonders bei Pflanzenproteinen beobachtete serologische Kreuzreaktivität ist methodisch schwer auszuschalten; bessere Kenntnisse der zugrundeliegenden Strukturähnlichkeit auf Proteinebene werden in Zukunft eine sicherere Interpretation erlauben. Bisher gibt es keine Qualitätsstandards für In-vitro-Verfahren zur Allergie-Diagnostik. Eine von der Bundesärztekammer und der Kasernenärztlichen Vereinigung getragene Richtlinienvereinbarung für interne und externe Kontrollen durch Ringversuche und mit verbindlichen Vorschriften zur Qualitätssicherung soll hier Abhilfe schaffen.

Häufig ist die klinische Relevanz der erhobenen In-vitro-Befunde bei der Nahrungsmittel-Allergie-Diagnostik unklar. Bisher gibt es nicht genügend Studien, in denen mit kontrollierten Provokationen durch die DBPCFC [15, 18] die Ergebnisse der In-vitro-Verfahren am Goldstan-

dard der klinischen Nahrungsmittel-Allergie-Diagnose überprüft werden. Da bei der geringen Häufigkeit von klinisch bedeutsamen Nahrungsmittel-Allergien derartige Studien schwer zu realisieren sind, bedarf es der verstärkten Zusammenarbeit von spezialisierten Zentren.

Literatur

1. **Aalberse RC, Akkerdaas JH, van Ree R.** Cross-reactivity of IgE antibodies to allergens. *Allergy* 2001; 56: 478–90.
2. **Aas K, Elsayed SM.** Characterization of a major allergen (cod). Effect of enzymic hydrolysis on the allergenic activity. *J Allergy* 1969; 44: 333–43.
3. **Besler M, Helm KM, Ogawa T.** Allergen Data Collection – Update: Soybean (Glycine max). Internet Symposium on Food Allergens 2000; 2 (Suppl. 3): 1–35 (<http://www.food-allergens.de>).
4. **Bircher AJ, van Melle G, Haller E, Curty B, Frei PC.** IgE to food allergens are highly prevalent in patients allergic to pollens, with and without symptoms of food allergy. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 367–74.
5. **Bugajska SA, Elfman L, Fuchs T, Kapiotis S, Rumpold H, Valenta R, Spitzauer S.** Parvalbumin, a cross-reactive fish allergen, contains IgE-binding epitopes sensitive to periodate treatment and Ca²⁺ depletion. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 67–74.
6. **Burks W, Sampson HA, Bannon GA.** Peanut allergens. *Allergy* 1998; 53: 725–30.
7. **Hirschwehr R, Valenta R, Ebner C, Ferreira F, Sperr WR, Valent P, Rohac M, Pumpold H, Scheiner O, Kraft D.** Identification of common allergenic structures in hazel pollen and hazelnuts: A possible explanation for sensitivity to hazelnuts in patients allergic to tree pollen. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 927–36.
8. **Jankiewicz A, Aulepp H, Altmann F, Fötisch K, Vieths S.** Serological investigation of 30 celery-allergic patients with particular consideration of the thermal stability of IgE binding celery allergens. *Allergo J* 1998; 7: 87–95.
9. **Jankiewicz A, Aulepp H, Baltes W, Bögl KW, Dehne LI, Zuberbier T, Vieths S.** Allergic sensitization to native and heated celery root in pollen-sensitive patients investigated by skin test and IgE binding. *Int Arch Allergy Immunol* 1996; 111: 268–78.
10. **Jensen JE, Leitner A, Hirschwehr R, Kraft D, Wuthrich B, Scheiner O, Graf J, Ebner C.** Characterization of allergens in Apiaceae spices: anise, fennel, coriander and cumin. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 1299–306.
11. **Kleine-Tebbe J, Vieths S, Franke S, Jahreis A, Rytter M, Hausteiner U-F.** Schwere allergische Reaktionen auf Soja-eiweiß-haltiges Diätpulver durch IgE-vermittelte Kreuzreaktivität bei ausgeprägter Bet v 1-Sensibilisierung. *Allergo J* 2001; 10: 154–9.
12. **Leung PSC, Chen Y-C, Gershwin ME, Wong SH, Kwan HS, Chu KH.** Identification and molecular characterization of *Charybdis fereatus* tropomyosin, the major crab allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 847–852.
13. **Leung PSC, Chen YC, Mykles DL, Chow WK, Li CP, Chu KH.** Molecular identification of the lobster muscle protein tropomyosin as a seafood allergen. *Mar Mol Biol Biotech* 1998; 7: 12–20.
14. **Leung PSC, Chu KH, Chow WK, Ansari A, Bandea CI, Kwan HS, Nagy SM, Gershwin ME.** Cloning expression, and primary structure of *Metapenaeus ensis* tropomyosin, the major heat-stable shrimp allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 882–90.
15. **Niggemann B, Kleine-Tebbe J, Saloga J, Sennekamp J, Vieluf I, Vieths S, Werfel T, Jäger L.** Standardisierung von oralen Provokationstests bei IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergien. DGAI-Positionspapier der Arbeitsgruppe Nahrungsmittelallergie. *Allergo J* 1998; 7: 45–50.
16. **Przybilla B, Bergmann K-C, Ring J.** Praktische allergologische Diagnostik, 1. Auflage. Darmstadt: Steinkopff-Verlag, 2001.
17. **Reese G, Jeoung B-J, Daul CB, Lehrer SB.** Characterization of recombinant shrimp allergen Pen a I (Tropomyosin). *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 113: 240–2.
18. **Sampson HA.** Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 891–6.
19. **Sampson HA, Ho DG.** Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 444–51.
20. **Sampson HA, Mendelson LM, Rosen JP.** Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med* 1992; 327: 380–4.
21. **Schmid MH, Wüthrich B.** [Allergy to shrimp. A contribution to reactions after ingestion of seafood and fishes]. *Hautarzt* 1997; 48: 541–6.
22. **Sennekamp J, Lange CE, Jesper A, Wenning J, v. Wahl PG, Kersten W.** IgE-Streifentest in der Hausarztpraxis? *Allergo J* 1994; 3: 239–40.
23. **Sicherer SH, Sampson HA.** Peanut and soy allergy: a clinical and therapeutic problem. *Allergy* 2000; 55: 515–21.
24. **Vieths S, Aulepp H, Schöning B, Tschirner R.** Untersuchungen zur Apfelallergie bei Birkenpollenallergikern: Hauttestergebnisse und Immunoblot-Untersuchungen mit Tieftemperaturextrakten unterschiedlicher Apfelsorten. *Allergologie* 1995; 18: 89–97.
25. **Vieths S, Hoffmann A, Holzhauser T, Müller U, Reindl J, Hausteiner D.** Factors influencing the quality of food extracts for in vitro and in vivo diagnosis. *Allergy* 1998; 53 (Suppl 46): 65–71.
26. **Vieths S, Jankiewicz A, Schöning B, Aulepp H.** The IgE binding potency of apple strains is related to the occurrence of the 18-kDa apple allergen. *Allergy* 1994; 49: 262–71.
27. **Wal JM.** Cow's milk allergens. *Allergy* 1998; 53: 1013–22.
28. **Wüthrich B.** Diagnostik-Häufigkeit der Symptome und der allergieauslösenden Nahrungsmittel bei Erwachsenen. In: Wüthrich B, Hrsg. Nahrungsmittel und Allergie. München–Deisenhofen: Dustri-Verlag, 1996: 35–45.
29. **Wüthrich B, Hofer T.** Nahrungsmittelallergie: das „Sellerie-Beifuss-Gewürz-Syndrom“. Assoziation mit einer Mangofrucht-Allergie? *Deutsch Med Wschr* 1984; 109: 981–6.
30. **Wüthrich B, Stäger J, Johansson SG.** Celery allergy associated with birch and mugwort pollinosis. *Allergy* 1990; 45: 566–71.
31. **Wüthrich B, Straumann F.** Pollen cross-reactivity. Can we establish a link between the in vitro results and the clinical situation? *Allergy* 1997; 52: 1187–93.

PD Dr. Jörg Kleine-Tebbe

Universitätshautklinik, Liebigstr. 21, D-04103 Leipzig