

Kreuzreaktive Allergenkluster bei pollenassoziierter Nahrungsmittelallergie

Allergische Beschwerden durch kreuzreaktive Nahrungsmittelproteine haben in den letzten Jahren überproportional zugenommen [18]. Vermehrte Freisetzung von Pollen [13], höherer Gehalt an sensibilisierenden Proteinen und veränderte Ernährungsgewohnheiten gehören zu den vermuteten Erklärungen für diese Beobachtung. Unser Verständnis zur Kreuzreaktivität hat in den letzten Jahren enorme Fortschritte gemacht, auch wenn die immunologischen Grundlagen und verantwortlichen Allergene noch nicht vollständig aufgeklärt sind. Die vorliegende Übersicht vermittelt aktuelle Erkenntnisse zum Phänomen der kreuzreaktiven Nahrungsmittelallergie. Dieses Wissen erleichtert dem klinisch tätigen Arzt die Zuordnung allergischer Beschwerden, die Interpretation diagnostischer Ergebnisse und eine kompetente Beratung allergischer Patienten.

Klassifizierung der Nahrungsmittelallergene

Nahrungsmittelallergene (NMA) können anhand ihrer physiko-chemischen Eigenschaften und ihres Sensibilisierungsweges gruppiert werden (Tabelle 1) [9]: Klasse-1-NMA umfassen die stabilen, „klassischen“ NMA (z. B. Hühnerei, Kuhmilch, Fisch), die vor allem im Säuglings- und Kleinkindalter nach gastrointestinaler Sensibilisierung vorwiegend für systemische Symptome oder Verschlechterung eines atopischen Ekzems verantwortlich sind. Allergische Kreuzreaktionen werden dagegen häufig gegenüber Nahrungsmitteln beobachtet, die ähnlich struktu-

rierte Proteine (Klasse-2-NMA) enthalten wie die Pollenallergene, gegen die sich der Organismus primär sensibilisiert hat. Da Hitze und Enzyme den Abbau labiler, kreuzreaktiver Nahrungsmittelproteine beschleunigen, bleiben die allergischen Beschwerden durch Klasse-2-NMA häufig, aber nicht immer, auf den Mund- und Rachenraum beschränkt.

Basis der Kreuzallergie

Durch intensive Allergenforschung ist mittlerweile bekannt, dass die Übereinstimmung der Aminosäuresequenz nur indirekt das Maß der Kreuzreaktivität bestimmt. Entscheidend ist die dreidimensionale Struktur (Konformation) der kreuzreaktiven Allergene, da die spezifischen IgE-Antikörper vorwiegend oberflächliche Bindungsstellen (Konformations-Epitope) erkennen [1]. Allerdings steigt mit einer wachsenden Zahl übereinstimmender Aminosäuren in linearen Peptidabschnitten auch die Wahr-

rscheinlichkeit einer ähnlichen Konformation und Struktur der Allergene. Einfacher gesagt lässt sich das IgE um so eher „täuschen“, je mehr sich zwei Proteine in ihrer oberflächlichen Struktur, insbesondere hinsichtlich ihrer IgE-Bindungsstellen, ähneln.

Häufigkeit und Bedeutung kreuzreaktiver Phänomene

Beschwerden durch pollenassoziierte NMA werden von einem Drittel [10, 25] bis zwei Drittel [12, 19] der Birkenpollenallergiker angegeben. Die abweichenden Zahlen lassen sich durch regionale Unterschiede zwischen den untersuchten Ländern (Schweiz, Österreich, Schweden und Italien) erklären: Pollenflugdaten, Vorkommen kreuzreaktiver Allergene, regionale Sensibilisierungsunterschiede und lokale Essgewohnheiten beeinflussen wahrscheinlich die Häufigkeit der Kreuzreaktivität. Beifuß- und Graspollenallergien sind seltener mit kreuzreaktiven Nahrungsmitt-

Tabelle 1

Unterschiedliche physiko-chemische Eigenschaften von Nahrungsmittelallergenen

	Klasse-1-Nahrungsmittelallergene	Klasse-2-Nahrungsmittelallergene
Sensibilisierungsweg	Gastrointestinal	Inhalativ primär auf Aeroallergene
Eigenschaften	Hitze- und säurestabil	Labil (vorwiegend OAS) Selten stabil (ggf. systemische Reaktionen)
Beispiele	Kuhmilch Hühnerei Erdnuss	Birken-Obst-Syndrom Beifuß-Sellerie-Gewürz-Syndrom

telsymptomen belastet. Obwohl keine exakten Zahlen vorliegen, kann die Häufigkeit von pollenassozierten Nahrungsmittelbeschwerden in unseren Breiten grob mit ca. 5% geschätzt werden; IgE-vermittelte Sensibilisierungen (positiver Hauttest, allergenspezifisches IgE) gegen pollenassozierte NMA sind wahrscheinlich bei 10% der Bevölkerung zu vermuten.

Pollenassozierte Nahrungsmittelallergie durch kreuzreaktive Antigencluster

Aufgrund klinischer Beobachtung, taxonomischer Verwandtschaft und molekularer Ähnlichkeit der Allergene lassen sich bestimmten Pollensensibilisierungen Nahrungsmittel zuordnen, die lokale und manchmal systemische allergische Reaktionen provozieren können (■ Tabelle 2). Die umfangreiche Liste der kreuzreaktiven NMA-Kandidaten nimmt kontinuierlich zu. Fortschritte wurden durch die systematische Analyse und den Vergleich der Einzelallergene erzielt. Sie werden anhand ihrer Struktur, Funktion und biologischen Aktivität in bestimmte Proteinfamilien gruppiert (■ Abb. 1).

PR-10-Proteinfamilie der Bet-v-1-Homologen

Die Abkürzung PR-10 steht für die Stress- oder Pathogenese-assoziierte (Pathogenesis-Related) Proteinfamilie Nr. 10, eine große Gruppe von Proteinen mit Ähnlichkeit zum Birkenpollen-Majorallergen (Bet-v-1-Homologe) [9]. Sie sind in Apfel, Birne, Haselnuss, Kirsche, Pflaume, Pfirsich, Karotte, Sellerie, Soja und vielen anderen Pflanzenprodukten, häufig als dominierende Majorallergene, nachgewiesen worden. Gegenwärtig werden neue Strategien erprobt, um in Nutzpflanzen die Produktion von Stressproteinen (u.a. Bet-v-1- bzw. Bet-v-6-Homologe) und damit die Widerstandskraft der Pflanzen zu steigern. Darüber hinaus können genmodifizierte Pflanzen zur dauerhaften Produktion von Stressproteinen angeregt werden. Agrarökonomisch durchaus sinnvoll, sollten derartige Projekte sorgfältig geplant werden, um die potenzielle Allergenität dieser Pflanzen nicht unbeabsichtigt zu erhöhen [29].

Zusammenfassung · Abstract

Hautarzt 2003 · 54:130–137
DOI 10.1007/s00105-002-0478-x
© Springer-Verlag 2003

J. Kleine-Tebbe · D. A. Herold

Kreuzreaktive Allergencluster bei pollenassoziierter Nahrungsmittelallergie

Zusammenfassung

Soforttyp-Symptome durch Allergene ohne vorangegangene primäre Sensibilisierung beruhen häufig auf kreuzreaktiven IgE-Antikörpern. Sie sind die Basis für pollenassozierte Nahrungsmittelallergien mit Kern- und Steinobstunverträglichkeit bei Birkenpollen- oder Sellerie- und Gewürzallergie durch eine Beifußpollensensibilisierung. Gut untersucht ist die Ähnlichkeit zwischen dem Birkenpollen-Majorallergen Bet v 1 und zahlreichen Stressproteinen aus der gleichen Familie (PR-10-Proteine), die in Haselnuss, Obst- und Gemüsesorten vorkommen. Andere Vertreter sind Profiline, weit verbreitete Panallergene mit geringer klinischer Relevanz, und stabile Lipidtransferproteine (PR-14-Proteine), die für systemische Reaktionen vorwiegend in den Mittelmeerländern verantwortlich sind. Je nach

Stabilität, Dosis und Resorption dieser Proteine beschränken sich die klinischen Symptome auf den Mund- und Rachenraum oder münden in systemischen Reaktionen. Die klinische Diagnose beruht auf der positiven Anamnese mit korrespondierender Pollensensibilisierung. Gezielte Hauttests mit nativen Produkten bringen bei labilen Allergenen bessere Ergebnisse als kommerzielle Extrakte. Der betroffene Patient sollte die kreuzreaktiven Allergene kennen, Empfehlungen zur Allergenkenntnis orientieren sich aber nur an den klinischen Beschwerden.

Schlüsselwörter

Kreuzallergie · Pollenassoziiert · Nahrungsmittelallergie · IgE · Orales Allergie-Syndrom

Cross-reactive allergen clusters in pollen-associated food allergy

Abstract

Immediate symptoms caused by allergens without previous primary sensitization are commonly based on cross-reactive IgE antibodies. They are responsible for pollen-associated food allergies, i.e., fruit allergy in cases of birch pollen allergy or allergy to celery and spices in cases of mugwort pollen allergy. Similar structures between the major allergen of birch pollen (Bet v 1) and a variety of pathogenesis-related proteins from the same family (PR-10), abundant in hazelnuts, fruits, and vegetables, have been well established. Other candidates are profilins, ubiquitous panallergens with little clinical relevance, and stable lipid transfer proteins, responsible for systemic reactions predominantly in Mediterranean countries. Depending on stability, dose, and

resorption of these proteins, clinical symptoms are limited to the oro-pharyngeal cavity or develop systemically far from the site of allergen exposure. Clinical diagnosis is based on a positive case history with corresponding allergic sensitization to pollen allergens. Targeted skin testing with native products (i.e., prick to prick test with fresh fruits) appears to be superior for unstable allergens compared to commercial extracts. Individuals should be familiar with cross-reactive patterns; however, allergen avoidance is only recommended in cases of clinical symptoms.

Keywords

Cross-reactivity · Pollen-associated · Food allergy · IgE · Oral allergy syndrome

Tabelle 2

Mögliche Allergie auf Pflanzenprodukte bei Patienten mit Pollinosis (modifiziert nach Vieths S et al. [29])

Pollen	Nahrungsmittel
Birke	Apfel, Kirsche, Pfirsich, Nektarine, Aprikose, Kiwi, Birne, Pflaume, Haselnuss, andere Nüsse, Mandel, Sellerie, Karotte, Kartoffel, Soja
Beifuß oder Birke und Beifuß	Sellerie, Karotte, Gewürze, Sonnenblumensamen, Honig
Gras	Melone, Wassermelone, Orange, Tomate, Kartoffel, Erdnuss, Mangold
Ragweed	Wassermelone und andere Melonen, Banane, Zucchini, Gurke
Platane	Haselnuss, Pfirsich, Apfel, Melone, Kiwi, Erdnuss, Mais, Kichererbsen, Salat, grüne Bohnen

Tabelle 3

Birkenpollen- und Beifußpollen-Allergene und ihre Eigenschaften (modifiziert nach Vieths et al. [29])

Allergen	MW [kD]	Homologie (Proteinklasse)	Kreuzreaktion mit NM	Häufigkeit [%]
Birkenpollen:				
Bet v 1	17	PR-10	+	>90
Bet v 2	14	Profilin	+	10–20
Bet v 3	24	Calmodulin	–	10
Bet v 4	9	Ca ⁺⁺ -bindendes Protein	–	20
Bet v 6	35	IFR/IRL	+	10
Bet v 7	18	Cyclophilin	wahrscheinlich	20
Bet v 8	63	Pektinesterase	wahrscheinlich	10
Beifußpollen:				
Art v 1	28	PR-10	+	?
Art v 2				?
Art v 3	LPT	+		?
Art v 4	14	Profilin	+	?

Bet v 1–8 Major- u. andere Allergene der Warzenbirke (*Betula verrucosa*), Art v 1–4 Major- u. weitere Allergene des Gemeinen Beifuß (*Artemisia vulgaris*), IFR/IRL Isoflavonreduktase/Isoflavonreduktase ähnliche Proteine, kD Kilodalton, LPT: Lipidtransferproteine, MW Molekulargewicht, NM Nahrungsmittel, PR-10 *pathogenesis related protein family (stressinduzierbare Proteinfamilie) Nr. 10*.

PR-14-Proteinfamilie der Lipidtransferproteine

Eine weitere Gruppe potenzieller NMA, allerdings kaum pollenassoziiert, sind stabile Proteine der PR-14-Familie, sog. Lipidtransferproteine [3], die vorwiegend im Mittelmeerraum für Obst- und Gemüseunverträglichkeit verantwortlich gemacht werden [20] (z. B. systemische Reaktionen auf Äpfel, Aprikosen, Pfirsiche sowie viele andere Obst- und Gemüsesorten ohne Birkenpollenallergie [21]).

Profiline

Profiline haben sich im Laufe der Evolution kaum verändert und werden aufgrund ihrer weiten Verbreitung als Panallergene bezeichnet [11]. Obwohl diese Proteine in sämtlichen Pflanzen(-produkten) vorkommen, ist ihre klinische Bedeutung geringer als die der Bet-v-1-homologen NMA. In einer niederländischen Untersuchung zeigte sich bei 85% der untersuchten Birkenpollenallergiker eine IgE-vermittelte Sensibilisierung gegen Bet v 1 und immerhin bei 71% der Betroffenen gegen Profilin (Bet v 2) [30]. Trotz der positiven IgE-Wer-

te auf eine Reihe von pflanzlichen NMA bei Profilinsensibilisierung wurden bei Bet-v-1-Sensibilisierung viel häufiger positive Hauttests und klinische Reaktionen mit den einschlägigen NMA (Apfel, Haselnuss, Pfirsich) ermittelt. Bei Profilinsensibilisierung kann offenbar eine große Palette von pflanzlichen NMA mit dem IgE kreuzreagieren (einschließlich botanisch entfernter Pollenpflanzen). Dennoch ist die klinische Bedeutung dieser Testbefunde gering. In seltenen Fällen sind multiple Pollensensibilisierungen oder durchgängig positive IgE-Werte auf Pflanzenprodukte ein Hinweis auf eine Profilinsensibilisierung, die unsere diagnostischen Werkzeuge überfordern. Zur Bestätigung kann ein positiver IgE-Test auf das rekombinante Allergen (z. B. rBet v 2) vor weiteren diagnostischen Irrtümern im Sinne von irrelevanten, positiven Testbefunden schützen.

Kohlehydratseitenketten

Da viele der verantwortlichen NMA Glykoproteine mit charakteristischen Seitenketten darstellen, kommen in seltenen Fällen auch IgE-vermittelte Sensibilisierungen gegen diese Moleküle vor. Ähnlich wie bei Profilin wären positive IgE-Befunde gegen eine Reihe von biologisch unverwandten Allergenen (als Ausdruck einer absurden Kreuzreaktivität) ein Hinweis auf eine fehlgeleitete Immunantwort gegenüber den Zuckerseitenketten (in englischen Artikeln als „crossreactive carbohydrate determinants“ = CCD bezeichnet). Im Hauttest sind viele der Kohlehydratanteile als Bestandteil von Glykoproteinen allerdings nicht zur Aggregation von zellständigem IgE in der Lage und bleiben trotz positivem IgE-Befund kutan getestet negativ [27]. Eine klinische Relevanz ist wahrscheinlich wesentlich seltener als bei den kreuzreagierenden Proteinepitopen wie z. B. den Bet v 1-Homologen, kann aber aufgrund der Hitzestabilität der Zuckermoleküle mit systemischen Symptomen auf gegarte NMA einhergehen.

Birkenpollenassoziierte Kern- und Steinobstallergie

Im deutschsprachigen Raum zählt die birkenpollenassoziierte Kern- und Steinobstallergie (einschließlich Hartschalnobst =

Nüsse) zu den häufigsten klinischen Manifestationen unter den pollenassoziierten Nahrungsmittelallergien. Die Symptome bleiben meistens auf die Mundhöhle beschränkt: Juckreiz und Brennen an der oropharyngealen Schleimhaut mit „pelzigem“ Gefühl, ggf. Schwellungen und Rötungen. Diese Beschwerden, zusammengefasst als orales Allergiesyndrom (OAS), beruhen auf einer lokalisierten Mastzellaktivierung und sind die Schleimhautvariante einer Kontakturtikaria.

➤ **Das orale Allergiesyndrom beruht auf einer lokalisierten Mastzellaktivierung und ist eine Schleimhautvariante der Kontakturtikaria.**

Die juckende Schleimhaut ist ein wertvoller Hinweis auf Histaminbeteiligung und Soforttypallergie. Brennen ohne Juckreiz wird dagegen häufig bei nichtallergischen Schleimhautirritationen beobachtet, das klassische Beispiel ist Zungenbrennen.

Bisher wurden 8 Einzelallergene aus Birkenpollen identifiziert, die sich Proteinklassen unterschiedlicher Struktur und Funktion zuordnen lassen (■ **Tabelle 3**) [29]. Die dominierende Rolle von Bet v 1 als Birkenpollen-Majorallergen spiegelt sich auch bei den Kreuzreaktionen wider: Zahlreiche kreuzreaktive Pflanzenallergene besitzen ein Bet-v-1-ähnliches Protein (s. ■ **Abb. 1**). Dazu gehören die Rosengewächse (Apfel, Birne, Kirsche, Pflaume, Aprikose, Pfirsich, Nektarine), die Haselnuss und einige exotische Früchte (Kiwi, Litschi).

Unter den Gemüsen lösen gelegentlich Sellerie [5] und Karotte [6] Beschwerden aus, allerdings eher als rohe Produkte als in gekochter Form (u.a. IgE-vermittelte Proteinkontaktdermatitis nach direktem Kontakt mit Kartoffel oder Sellerie).

Orales Allergiesyndrom

Kürzlich wurden schwere Reaktionen nach sojahaltigen Nahrungsmitteln (u.a. in Trinkwasser gelöstes Eiweißpulver Almased Vitalkost, Sojasprossen, Sojamilch) auf das kreuzreaktive PR-10-Sojaprotein SAM22 zurückgeführt [17]. Bereits nach erstmaligem Genuss entwickelten die betroffenen Birkenpollenallergiker vorwiegend am Kopf heftige Symptome:

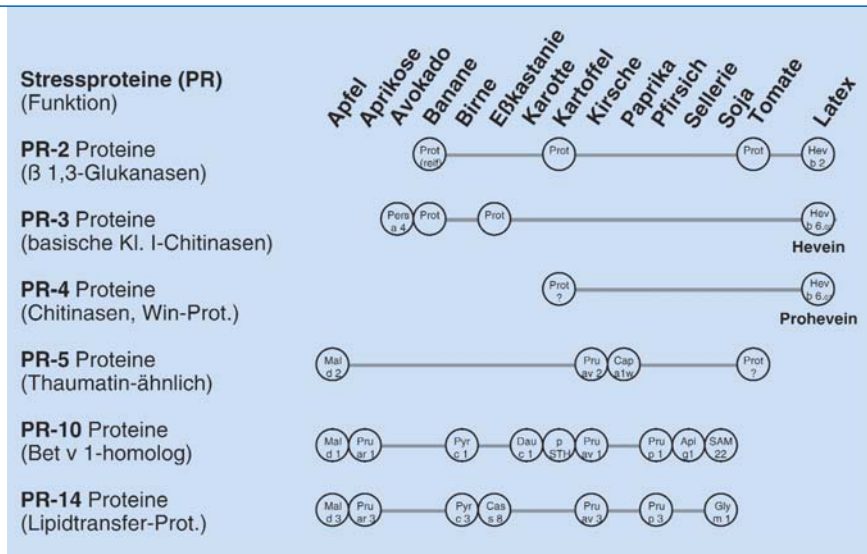


Abb. 1 ▲ Kreuzreaktive Allergencluster und ihre Verwandtschaft (modifiziert nach [9]). Die waagerechten Linien verbinden homologe Einzelallergene von Nahrungsmitteln bzw. Latex, die einer gemeinsamen Proteinfamilie (linke Spalte) zugeordnet werden können. PR pathogenes-related (=stressinduziert), Bet v 1 Birkenpollen-Majorallergen, Prot. identifiziertes, bisher nicht näher bezeichnetes Protein, andere Abkürzungen Einzelallergene gemäß der WHO-Nomenklatur (<http://www.allergen.org/List.htm>)

- Augenjucken,
- Lid- und Gesichtsschwellung,
- Gaumenjucken,
- Halskratzen,
- Schluckstörungen und
- in einigen Fällen Ohrenschwellung, Fließschnupfen und Nasenblockade.

Sie entsprachen der Maximalvariante eines gesteigerten OAS und wurden offenbar durch massive Freisetzung und lokale Ausbreitung der allergischen Mediatoren verursacht. In Einzelfällen wurden sogar Erstickungsgefühl, Atemnot, Quaddeln am Körper, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel und Kreislaufschwäche angegeben [16]. Vermutlich war die Dosis der in Wasser gelösten, rasch resorbierten Proteine für den fulminanten Verlauf der bedrohlichen allergischen Symptome im Kopfbereich verantwortlich.

Das Beispiel verdeutlicht, dass in Einzelfällen auch birkenpollenassoziierte NMA den Patienten gefährden können. Dies ist abhängig vom Sensibilisierungsgrad des Betroffenen, der Dosis (absoluter und relativer Gehalt), der Resorbierbarkeit des aufgenommenen kreuzreaktiven Allergens und der Lokalisation der Schleimhautschwellung (z. B. Pharynx, Larynx).

Beifußassoziierte Sellerie- und Gewürzallergie

In Süddeutschland und der Schweiz wird aufgrund der traditionellen Bedeutung von Sellerie für die heimische Küche häufig das so genannte Beifuß-Sellerie-Gewürz-Syndrom [31] beobachtet. Atemwegssymptome in der Beifußpollensaison sind keine Voraussetzung für Beschwerden auf kreuzreaktive NMA, offenbar genügt eine IgE-vermittelte Sensibilisierung auf Beifußpollen. Eine vermutete Sellerieallergie lässt sich bei zwei Dritteln der Patienten durch kontrollierte Provokation bestätigen [5]. Von diesen reagiert die Hälfte mit systemischen Symptomen, für die stabile Sellerieallergene verantwortlich sind [28].

Das hauptverantwortliche Protein bzw. die zugrundeliegenden Determinanten für die Kreuzreaktionen zwischen Beifuß und Sellerie sind derzeit noch nicht bekannt. Klinische Relevanz bekommt das hitzestabile Allergen durch die häufigen systemischen Symptome [4], zumal Extrakte aus Sellerie vielen prozessierten Nahrungsmitteln (z. B. Fertigsuppen, Gewürzmischungen) zugesetzt werden und das würzige Gemüse daher als berüchtigtes verstecktes Allergen gilt.

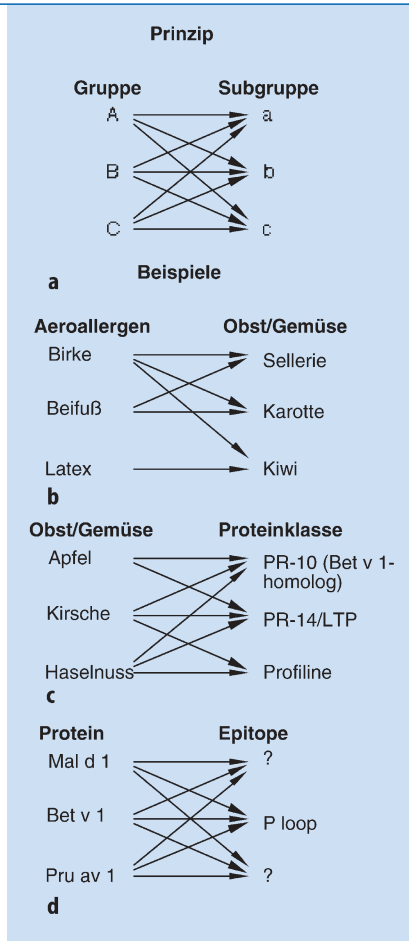


Abb. 2a–d ▲ **Heterogene Zuordnung der kreuzreaktiven Nahrungsmittelallergene und der zugrundeliegenden Strukturen (Erläuterungen siehe Text).** *Bet v 1* Birkenpollen-Majorallergen, *LTP* Lipidtransferproteine, *Mal d 1* Apfel-Majorallergen, *P loop* IgE-bindendes Epitop von *Bet v 1*, *PR-10*: Bet-v-1-homologe Stressproteine, *PR-14* Lipidtransferproteine, *Pru av 1*: Kirschen-Majorallergen

Eine Beifußallergie kann ebenfalls mit einer Sensibilisierung gegenüber anderen Gemüse- und zahlreichen Gewürzsorten assoziiert sein (Übersicht bei [23]). Die potenzielle klinische Relevanz ist in Einzelfällen dokumentiert worden. Leider erlaubt ein Sensibilisierungsnachweis (Hauttest, spezifisches IgE, Beifußpollen, Nahrungsmittelallergene) keine Vorhersage einer klinischen Reaktion.

Zuordnung von Pollen- und Nahrungsmittelsensibilisierungen

Die unberechenbare Klinik und die zahlreichen kreuzreaktiven Sensibilisierungsmuster führen häufig zu Verunsicherung und Ratlosigkeit. Weder kann aufgrund

einer Pollensensibilisierung sicher vorhergesagt werden, gegen welche NMA sich eine Kreuzreaktivität entwickelt, noch kann aufgrund von Beschwerden durch pollenassoziierte Nahrungsmittel zweifelsfrei auf die ursprüngliche Pollensensibilisierung geschlossen werden. Vertraut mit linearen Kausalitätsketten, fällt es schwer, die Komplexität der zugrundeliegenden Variablen zu akzeptieren (■ Abb. 2a).

Kreuzreaktivität zwischen Pollenallergenen und NMA

Zwischen Pollenallergenen und NMA (s. ■ Abb. 2b) besteht keine eindeutige Beziehung. So kann z. B. eine Birkenpollensensibilisierung durch kreuzreaktive IgE-Antikörper eine isolierte Kiwi-Allergie, aber auch eine Karotten- oder eine Sellerieallergie bzw. eine beliebige Kombination aus den dreien verursachen. Umgekehrt erlaubt eine serologische Kreuzreaktivität auf Sellerie keinen sicheren Rückschluss auf die primäre Sensibilisierung, z. B. das zugrundeliegende Birkenpollen- oder Beifußpollenallergen [7].

Diverse Einzelallergene pro NMA

Eine vergleichbare Heterogenität zeigt sich bei der Analyse der Einzelallergene von pollenassoziierten Nahrungsmitteln (s. ■ Abb. 2c). Weder gestatten die identifizierten Nahrungsmittel (z. B. Apfel oder Kirsche) die eindeutige Zuordnung zu *einem* spezifischen Einzelallergen, noch kann aufgrund einer Sensibilisierung gegenüber *einer* allergenen Proteinklasse (z. B. PR-10-Protein oder Lipidtransferprotein) sicher auf die Unverträglichkeit gegenüber *einem* bestimmten Nahrungsmittel geschlossen werden.

Multiple Epitope pro Einzelallergen

Auch die Analyse der Einzelallergene (z. B. Bet v 1) lässt ein Spektrum an Bindungsstellen vermuten, die für eine Kreuzreaktivität von IgE-Antikörpern verantwortlich sein können (s. ■ Abb. 2d) und größtenteils noch nicht identifiziert sind. Umgekehrt hat eine individuelle IgE-Antwort auf ein bestimmtes Epitop (z. B. P-Loop von Bet v 1) Konsequenzen nicht nur für

ein Allergen, sondern für eine Reihe von Einzelallergenen, sofern sie eine vergleichbare Bindungsstelle besitzen.

Ausschlaggebend ist offenbar das individuelle Repertoire von IgE-Antikörpern und ihren Spezifitäten. Sind sie gegen häufig vorkommende Determinanten gerichtet, erhöht sich die Wahrscheinlichkeit der Kreuzreaktivität, auch wenn die biologische Verwandtschaft der potenziellen (Nahrungsmittel-)Allergenquelle gering ist.

Konsequenzen für die Diagnostik

Für die allergologische Diagnostik ergeben sich einige wichtige Fragen:

- Welche Tests sind erforderlich und geeignet, um potenzielle pollenassoziierte NMA aufzudecken?
- Welche Bedeutung haben die verfügbaren Tests für die Beurteilung der klinischen Relevanz?
- Wie lassen sich irrelevante Testresultate durch kreuzreaktive IgE-Antikörper vermeiden?

Anamnese

Eine typische Anamnese bei Birken- und/oder Beifußpollensensibilisierung sowie überzeugende klinische Beschwerden durch einschlägige Obst- oder Gemüsesorten können für die klinische Diagnose einer pollenassoziierten Nahrungsmittelallergie ausreichend sein. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass die anamnestischen Angaben sowohl falsch-positiv als auch falsch-negativ sein können. Durch einen positiven Pricktest auf die ursächlichen Pollenallergene lässt sich die zugrundeliegende IgE-vermittelte Sensibilisierung bestätigen. Eine ausbleibende Pollensensibilisierung, z. B. eine negative Reaktion auf Birkengewächse trotz Apfelallergie, kann darauf hinweisen, dass nicht die Bet-v-1-homologen Allergene, sondern andere Proteine (z. B. hitzestabile Lipidtransferproteine) für die Obstallergie verantwortlich sind. Im Praxisalltag kann das in ■ Abb. 3 dargestellte Vorgehen die Diagnostik erleichtern. Bei korrespondierender Pollensensibilisierung (a) ist die Diagnose ausreichend gesichert. Besteht keine Pollensensibilisierung (b), können die verdächtigen Nahrungsmittel nativ an

der Haut getestet werden. Das Gleiche gilt für Pollensensibilisierung bei uneindeutiger Anamnese (c, z. B. atopisches Ekzem mit fraglicher Verschlechterung durch kreuzreaktive NMA). In zweifelhaften Fällen können erst eine Karenz und eine anschließende Provokation [22] die endgültige Diagnose sichern.

Prick-zu-Prick-Test

Sensibilisierungen gegenüber den birkenpollenassoziierten NMA können zuverlässig durch einen Prick-zu-Prick-Test mit nativen, frischen Obst- oder Gemüsesorten überprüft werden (■ Abb. 4). Bei Verwendung von portionierten, tiefgefrorenen Extrakten werden durch das Einfrieren und Auftauen die häufig instabilen Allergene degradiert und zeigen dann ggf. falsch-negative Resultate. Ein ähnliches Problem stellen kommerzielle Extrakte mit labilen NMA dar, deren Proteine schwer zu stabilisieren sind.

Weitere Hauttests für den Spezialisten

Andere unstandardisierte In-vivo-Tests sind ebenfalls erfolgreich zur orientierenden Allergiediagnostik mit kreuzreaktiven NMA angewandt worden: Mehrmaliges Reiben der Nahrungsmittel auf der volaren Seite des Unterarms (Reibtest) kann zu folliculären Quaddeln führen; manchmal genügt auch der bloße Kontakt für eine kurze Zeit. Im Scratchtest werden häufig größere Mengen des Allergens über die Haut aufgenommen, so dass bei hochgradiger Sensibilisierung und proteinreichen NMA (z. B. Nüsse, Samen) Vorsicht geboten ist.

Intrakutantest mit Nahrungsmittel-extrakten

Der Intrakutantest wird heutzutage zur Diagnostik mit NMA kaum noch eingesetzt. Die vermeintlich größere Testempfindlichkeit gegenüber dem Pricktest hat sich bei Untersuchungen mit kontrollierten Provokationen nicht bestätigen können: Ausschließlich im Intrakutantest positive Reaktionen (bei negativem Pricktest) ließen sich bei oraler Exposition des betreffenden Nahrungsmittels nicht bestätigen. Inwieweit (isolierte) Spätreaktio-

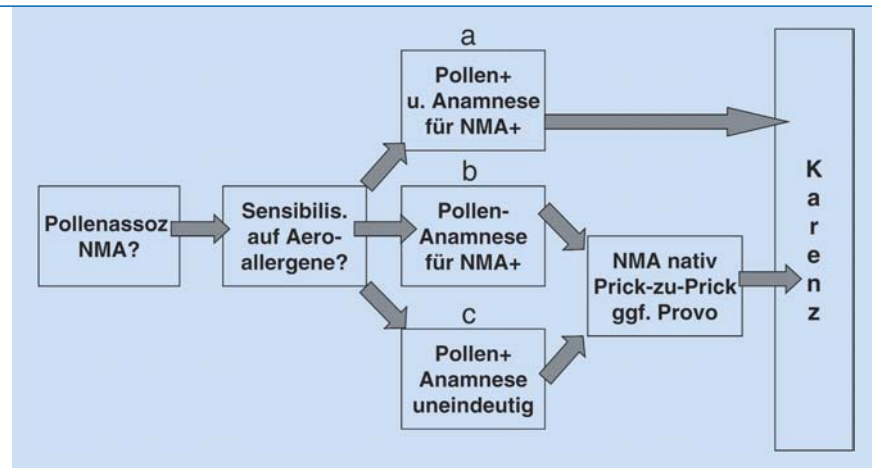


Abb. 3 a–c ▲ Rationale Diagnostik mit pollenassoziierten Nahrungsmittelallergenen (Entwurf der Arbeitsgruppe Nahrungsmittelallergie der DGAI, Henzgen M et al: Kreuzreaktionen und Nahrungsmittelallergie: immunologischer Nachweis und klinische Relevanz, Allergo J 2003 in Vorbereitung). Bei typischer Anamnese auf pollenassoziierte Nahrungsmittelallergene (NMA) werden die zugrundeliegenden Pollenallergene geprüft. Vorgehen bei korrespondierender Pollensensibilisierung (a), fehlender Pollensensibilisierung (b), Pollensensibilisierung bei uneindeutiger Anamnese (c)

nen im Intrakutantest eine Rolle für die Diagnostik mit NMA spielen, sollte aus Sicht der Autoren in kontrollierten Studien geklärt werden.

Gezielte spezifische IgE-Bestimmung

In Einzelfällen, z. B. bei klinisch relevanten Reaktionen mit Klärungsbedarf, kann eine allergenspezifische IgE-Bestimmung weiterhelfen. Allerdings sind auch hier bei kreuzreaktiven NMA falsch-negative Ergebnisse nicht ungewöhnlich, da instabile Allergene in den von den Herstellern verwendeten Extrakten unterrepräsentiert sein können. Bei bedrohlicher Reaktion in der Anamnese, irritierenden Allergenquellen (z. B. Tomate, Gewürze) oder fehlender Hauttestmöglichkeit (uritikarieller Dermografismus) ist es möglich, von der üblichen diagnostischen Reihenfolge abzuweichen und das spezifische IgE direkt zu bestimmen [15].

Zelluläre Tests

Einige Laborverfahren nutzen zum indirekten Nachweis einer IgE-vermittelten Sensibilisierung basophile Leukozyten aus dem Blut (Bestimmung von Histamin oder Sulfoxid-Leukotrienen, durchflusszytometrische Bestimmung des Aktivierungsmarkers CD63). Zur Nahrungsmittelallergiediagnostik liegen noch nicht ausreichend Daten vor, so dass diese Tests

nicht für die Routinediagnostik empfohlen werden können [15].

➤ Zelluläre Tests eignen sich nicht für die Routinediagnostik der Nahrungsmittelallergie.

Eine ungezielte Diagnostik (z. B. Screening von Pollenallergikern mit Nahrungsmittelallergenen) ist durch das Phänomen der Kreuzreaktivität häufig mit irrelevant positiven Ergebnissen belastet. Diese Befunde verunsichern nicht selten Patienten oder allergologisch unerfahrene Kollegen. Insofern sollte die Diagnostik maßgeblich von den klinischen Beschwerden bestimmt und die Ergebnisse sollten anschließend sorgfältig auf ihre klinische Bedeutung überprüft werden (s. ■ Abb. 4). Die Resultate sämtlicher Tests zeigen eine IgE-vermittelte Sensibilisierung an und sind nur bei korrespondierenden Symptomen klinisch relevant. Bei unklaren Befunden und dringendem Klärungsbedarf bleibt daher nur eine kontrollierte Provokation zum endgültigen Nachweis einer klinischen Nahrungsmittelallergie.

Symptome durch kreuzreaktive Allergene

Beratung

Bei klinisch relevanten Beschwerden durch pollenassoziierte NMA ist Allergenkarenz

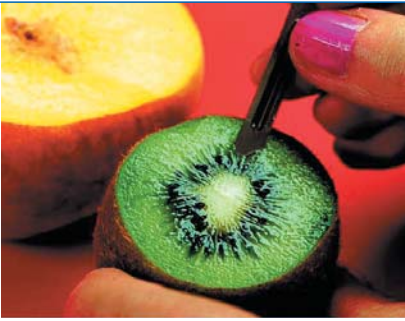


Abb. 4 ▲ Prick-zu-Prick-Test mit kreuzreaktiven, pollenassozierten Nahrungsmitteln. Trotz der fehlenden Standardisierung hat der Test mit frischen Obst- oder Gemüsesorten den Vorteil, auch bei instabilen Allergenen eine IgE-vermittelte Sensibilisierung anzuzeigen

das Mittel der Wahl. Einige Aspekte können zusätzlich berücksichtigt werden.

- Bei ausschließlichen Reaktionen auf die rohen Nahrungsmittel und ausbleibenden Beschwerden auf gegarte Allergene müssen Letztere nicht gemieden werden.
- Bei hohem Sensibilisierungsgrad und/oder hoher Allergendosis können NMA, die bisher nur lokal beschränkte Symptome (z. B. OAS) verursacht haben, in Einzelfällen massive Beschwerden provozieren. Insofern ist z. B. Birkenpollenallergikern mit anamnestisch geringen oropharyngealen Symptomen von einer oralen Aufnahme großer Mengen der potenziellen NMA abzuraten.
- Ein Teil der Proteine von pollenassozierten NMA ist hitze- und säurestabil und damit auch in gegartem Zustand eine potenzielle Gefahr für Allergiker. Dies gilt z. B. für Haselnuss und besonders für die beifuß-assoziierte Sellerieallergie.
- Da einige der kreuzreaktiven, stabilen Allergene häufig in verarbeiteten Nahrungsmitteln vorkommen (z. B. Sellerieextrakt, Gewürzmischungen), spielt die Aufklärung der betroffenen Patienten eine große Rolle.

Therapieoptionen

Obwohl Allergenkenz in allen Variationen die zentrale Empfehlung für (pollenassozierte) Nahrungsmittelallergien ist, stehen noch andere Therapieoptionen zur Verfügung.

Eine Hyposensibilisierung mit den zugrundeliegenden Pollenallergenen kann bei einem Teil der Behandelten neben den saisonalen Atemwegssymptomen offenbar auch Beschwerden durch kreuzreaktive NMA lindern: Wahrscheinlich profitieren ca. 50–80% der Baumpollenallergiker von einer spezifischen Immuntherapie mit einem Birkenpollenextrakt und vertragen entsprechende Obst- und Gemüsesorten besser [2, 14]. Die Therapieerfolge gegenüber Pollen bzw. NMA sind nicht miteinander assoziiert.

Antihistaminika können bei oralem Allergiesyndrom die Symptome lindern [8], allerdings fehlen systematische Erfahrungen für den prophylaktischen Gebrauch. Da auch systemische Symptome durch pollenassozierte NMA ausgelöst werden können, benötigen die Betroffenen mit anamnestisch ausgeprägten Reaktionen Medikamente zur Notfallbehandlung [26]. Diese sollte der Patient bei sich führen: Nur so können die Notfallmedikamente bei Reaktionen durch unbeabsichtigten Verzehr von potenziellen NMA rasch eingesetzt werden.

Fazit für die Praxis

Kenntnisse zu kreuzreaktiven Antigenklustern erleichtern die Diagnose einer pollenassozierten NMA. Eine nachgewiesene Pollensensibilisierung und korrespondierende Anamnese auf kreuzreaktive NMA sind hinreichend für die Diagnose. Bei fehlender Pollensensibilisierung oder uneindeutiger Anamnese können Hauttests mit nativen Nahrungsmitteln (Prick-zu-Prick) die Sensibilisierung bestätigen. Bei unklaren anamnestischen Angaben und Befunden lässt sich die klinische Relevanz durch eine Karenz und anschließende Provokation sichern.

Trotz der Identifizierung vieler Einzelallergene erlaubt eine IgE-vermittelte Sensibilisierung gegenüber den kreuzreaktiven Proteinen in Nahrungsmitteln keine Vorhersage zur klinischen Relevanz. Bei ungezielter Testung von Pollenallergikern (Hauttests, spezifische IgE-Bestimmung, zelluläre Tests) sind daher zahlreiche irrelevante Ergebnisse auf kreuzreaktive NMA zu erwarten, die zur Verunsicherung der betroffenen Atopiker und der behandelnden Ärzten führen können. Karenzempfehlungen orientieren sich daher nicht an den Sensibilisierungen, sondern ausschließlich an den

klinischen Reaktionen auf kreuzreaktive NMA [24].

Korrespondierender Autor

Priv.-Doz. Dr. J. Kleine-Tebbe

Allergie- und Asthma-Zentrum Westend, Haus 9, Spandauer Damm 130, 14050 Berlin, E-Mail: kleine-tebbe@allergie-experten.de

Danksagung

Wir danken der Arbeitsgruppe Nahrungsmittelallergie (Leitung: Prof. Dr. Thomas Werfel, Hannover) der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI) und besonders Herrn Prof. Dr. Stefan Vieths (Paul-Ehrlich-Institut) für zahlreiche Anregungen und inhaltliche Diskussionen zum Thema kreuzreaktive Nahrungsmittelallergene.

Literatur

1. Aalberse RC, Akkerdaas J, van Ree R (2001) Cross-reactivity of IgE antibodies to allergens. *Allergy* 56:478–490
2. Asero R (1998) Effects of birch pollen-specific immunotherapy on apple allergy in birch pollen-hypersensitive patients. *Clin Exp Allergy* 28:1368–1373
3. Asero R, Mistrello G, Roncarolo D et al. (2002) Immunological cross-reactivity between lipid transfer proteins from botanically unrelated plant-derived foods: a clinical study. *Allergy* 57:900–906
4. Ballmer-Weber BK, Hoffmann A, Wüthrich B et al. (2002) Influence of food processing on the allergenicity of celery: DBPCFC with celery spice and cooked celery in patients with celery allergy. *Allergy* 57:228–235
5. Ballmer-Weber BK, Vieths S, Lüttkopf D et al. (2000) Celery allergy confirmed by double-blind, placebo-controlled food challenge: a clinical study in 32 subjects with a history of adverse reactions to celery root. *J Allergy Clin Immunol* 106:373–378
6. Ballmer-Weber BK, Wüthrich B, Wangorsch A et al. (2001) Carrot allergy: double-blinded, placebo-controlled food challenge and identification of allergens. *J Allergy Clin Immunol* 108:301–307
7. Bauer L, Ebner C, Hirschwehr R et al. (1996) IgE cross-reactivity between birch pollen, mugwort pollen and celery is due to at least three distinct cross-reacting allergens: immunoblot investigation of the birch-mugwort-celery syndrome. *Clin Exp Allergy* 26:1161–1170
8. Bindslev-Jensen C, Vibits A, Stahl Skov P, Weeke B (1991) Oral allergy syndrome: the effect of astemizole. *Allergy* 46:610–613
9. Breiteneder H, Ebner C (2000) Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 106:27–36
10. Ebner C, Birkner T, Valenta R et al. (1991) Common epitopes of birch pollen and apples—studies by western and northern blot. *J Allergy Clin Immunol* 88:588–594
11. Ebner C, Hirschwehr R, Bauer L et al. (1995) Identification of allergens in fruits and vegetables: IgE cross-reactivities with the important birch pollen allergens Bet v 1 and Bet v 2 (birch profilin). *J Allergy Clin Immunol* 95:962–969
12. Eriksson NE, Formgren H, Svenonius E (1982) Food hypersensitivity in patients with pollen allergy. *Allergy* 37:437–443
13. Frei T, Oertmann C, Bergmann KC (1998) Vergleich von Pollenflugdaten und pollenassoziertem Allergiesyndrom. *Allergologie* 21:98–104

14. Herrmann D, Henzgen M, Frank E et al. (1995) Effect of hyposensitization for tree pollinosis on associated apple allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 5:259–267
15. Kleine-Tebbe J, Lepp U, Niggemann B et al. (2001) In-vitro-Diagnostik bei Nahrungsmittelallergien. Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie und des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen. *Allergo J* 10:333–339
16. Kleine-Tebbe J, Vieths S, Franke S et al. (2001) Schwere allergische Reaktionen auf ein Sojaweiß-haltiges Diätpulver (Almased Vitalkost) durch IgE-vermittelte Kreuzreaktivität bei ausgeprägter Birkenpollen/Bet v 1-Sensibilisierung. *Allergo J* 2001 10:154–159
17. Kleine-Tebbe J, Vogel L, Crowell DN et al. (2002) Severe oral allergy syndrome and anaphylactic reactions caused by a Bet v 1-related PR-10 protein in soybean, SAM22. *J Allergy Clin Immunol* 110:797–804
18. Oertmann C, Bergmann KC (1997) Die Zunahme des pollenassozierten oralen Allergie-Syndroms. Marker für einen Wandel innerhalb der Pollinose. *Allergologie* 20:611–619
19. Ortolani C, Spano M, Pastorello E et al. (1988) The oral allergy syndrome. *Ann Allergy* 61:47–52
20. Pastorello EA, Pompei C, Pravettoni V et al. (2001) Lipid transfer proteins and 2S albumins as allergens. *Allergy* 56:45–47
21. Pastorello EA, Pravettoni V, Farioli L et al. (1999) Clinical role of a lipid transfer protein that acts as a new apple-specific allergen. *J Allergy Clin Immunol* 104:1099–1106
22. Reekers R, Busche M, Wittmann M et al. (1999) Birch pollen-related foods trigger atopic dermatitis in patients with specific cutaneous T-cell responses to birch pollen antigens. *J Allergy Clin Immunol* 104:466–472
23. Reimann S, Worm M, Sterry W, Zuberbier T (2000) Pollenassozierte Nahrungsmittelallergien – Orales Allergie-Syndrom. *Z Hautkrankh H+G* 75:8–16
24. Sicherer SH (2001) Clinical implications of cross-reactive food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 108:881–890
25. Stich O, Pichler WJ (1993) Nahrungsmittelallergien bei Pollensensibilisierungen. Teil 1: Kreuzreaktionen bei Birkenpollen-Sensibilisierung. *Allergologie* 16:288–294
26. Tryba A, Ahnefeld FW, Barth J et al. (1994) Akuttherapie anaphylaktoider Reaktionen. *Allergo J* 3:211–224
27. van der Veen MJ, van Ree R, Aalberse RC et al. (1997) Poor biologic activity of cross-reactive IgE directed to carbohydrate determinants of glycoproteins. *J Allergy Clin Immunol* 100:327–334
28. Vieths S, Lüttkopf D, Reindl J et al. (2002) Allergens in celery and zucchini. *Allergy* 57:100–105
29. Vieths S, Scheurer S, Ballmer-Weber B (2002) Current understanding of cross-reactivity of food allergens and pollen. *Ann N Y Acad Sci* 964:47–68
30. Wensing M, Akkerdaas JH, van Leeuwen WA et al. (2002) IgE to Bet v 1 and profilin: cross-reactivity patterns and clinical relevance. *J Allergy Clin Immunol* 110:435–442
31. Wüthrich B, Hofer T (1984) Das „Sellerie-Beifuß-Gewürzsyndrom“. *Dtsch Med Wochenschr* 109:981–98

Möchten Sie einen Beitrag für „Der Hautarzt“ einreichen?

Wir freuen uns, dass Sie unsere Zeitschrift „Der Hautarzt“ mitgestalten möchten. Um Ihnen bei der Manuskripterstellung behilflich zu sein, haben wir für unsere Autoren Hinweise zusammengestellt, die Sie im Internet finden unter <http://link.springer.de/link/service/journals/00105/instr.htm>. Ab 2003 zeichnen unsere neuen Schriftleiter für die verschiedenen Rubriken verantwortlich.

Bitte senden Sie Ihren fertigen Beitrag an:

Übersichten:

Prof. Dr. Alexander Kapp
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie,
Medizinische Hochschule Hannover,
Ricklinger Straße 5, 30449 Hannover
Tel: +49-511-9246-232
Fax: +49-511-9246 234
minx.britta@MH-Hannover.de

Originalien, Kasuistiken:

Prof. Dr. Thomas Ruzicka
Hautklinik der Heinrich-Heine-Universität,
Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf
Tel: +49-211-81 17600
Fax: +49-211-81 17316
S.Gehrke@med.uni-duesseldorf.de

Weiter- und Fortbildung:

Priv.-Doz. Dr. Rolf-Markus Szeimies
Dermatologische Klinik der Universität
Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 11
93053 Regensburg
Tel: +49-941-944-9614
Fax: +49-941-944-9628
Rolf-Markus.Szeimies@klinik.uni-regensburg.de

Wie lautet Ihre Diagnose?:

Prof. Dr. Karin Scharffetter-Kochanek
Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie
Abteilung für Dermatologie und Allergologie
Maienweg 12, 89081 Ulm
Tel: +49-731-500-21801
Fax: +49-731-500-21870

In der Diskussion:

Frau B. Minx
Redaktionsassistentin Prof. Kapp/
Prof. Werfel
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie,
Medizinische Hochschule Hannover,
Ricklinger Straße 5, 30449 Hannover
Tel: +49-511-9246-232
Fax: +49-511-9246 234
minx.britta@MH-Hannover.de

Leserforum:

Prof. Dr. Hans F. Merk
Klinik für Dermatologie und Allergologie,
Universitätsklinikum der RWTH,
Pauwelsstraße 30, 52057 Aachen
Tel: +49-241-8088 331
Fax: +49-241-8082 413
Hans.Merk@post.rwth-aachen.de

Neue Therapiekonzepte und Studien:

Frau B. Minx
Redaktionsassistentin Prof. Kapp/
Prof. Werfel
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie,
Medizinische Hochschule Hannover,
Ricklinger Straße 5, 30449 Hannover
Tel: +49-511-9246-232
Fax: +49-511-9246 234
minx.britta@MH-Hannover.de

Gesundheitsökonomie:

Prof. Dr. Michael Jünger
Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten,
Klinikum der Ernst-Moritz-Arndt-Universität
Greifswald, Fleischmannstraße 42-44
17487 Greifswald
Tel: +49-3834-86 67 70
Fax: +49-3834-86 67 72
juenger@uni-greifswald.de

➤ Für Fragen steht Ihnen die Verlagsredaktion gerne zur Verfügung: Dr. J. Kind (julie.kind@springer.de)